ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME VII *N° 4* *DÉCEMBRE 1934*

MÉMOIRES ORIGINAUX

ÉTUDES HISTO-PATHOLOGIQUES DANS LA POLIOMYÉLITE HUMAINE ET EXPÉRIMENTALE DU SINGE

par

Alexandre TUPA

(Travail de l'Institut de Sérologie « Dr J. Cantacuzène », et du Laboratoire de Médecine expérimentale de Bucarest)

Cette étude est un complément au travail publié, il y a cinq ans, en collaboration avec le professeur Ionesco - Mihaiesti, B. Wisner et I. Mesrobeanu (1), et elle est basée, en grande partie, sur le matériel pathologique et expérimental que nous avons eu l'occasion d'utiliser à cette époque.

Le matériel humain est représenté par 13 autopsies de cas de poliomyélite terminés avec décès :

(1) Ionesco Mihaiesti (C.), Tupa (A.), Wisner (B.) et Mesrobeanu (I.) : « Etudes sur la poliomyélite en Roumanie. » (*Arch. roumaines de Pathol. expér.*, t. II, nos 2-3, septembre 1929, p. 217.)

Nécropsies :

I. C. I..., garçon 3 ans, mort après 4 jours de maladie avec tétraplégie et paralysie bulbaire. (Nécropsie : 12 heures après.)

II. X. Z..., garçon, 4 ans, mort 3 heures après avoir été transporté à l'hôpital, avec phénomènes bulbaires très graves. (Nécropsie : 2-3 heures après.)

III. E. M..., fillette, 3 ans, morte après 4 jours de maladie, avec tétraplégie et phénomènes bulbaires.

IV. M. V..., garçon, 4 ans, mort avec tétraplégie, paralysie du diaphragme, paralysie bulbaire.

V. F. T..., fillette, 1 an 1/2, morte après 6 jours de maladie, avec tétraplégie, strabisme, troubles respiratoires. (Nécropsie : 12 heures après.)

VI. E. St. P..., femme, 38 ans, morte après 4 jours de maladie, avec phénomènes méningés, paralysie faciale droite, paralysie bulbaire. (Nécropsie : 1 heure après.)

VII. R. F..., fillette, 1 an 1/2, morte en 3 jours, avec paraplégie, paralysie faciale, paralysie du diaphragme. (Nécropsie : 3 heures après.)

VIII. I. D..., garçon, 4 ans, mort en 4 jours, avec tétraplégie et phénomènes bulbaires. (Nécropsie : 6 heures après.)

IX. D. T..., garçon, 3 ans, mort après 23 jours de maladie, avec hémiplégie droite, compliquée de phénomènes bulbaires. (Nécropsie : 15 heures après.)

X. O. D... fillette, 7 mois, morte après 14 jours avec tétraplégie. (Nécropsie : 16 heures après.)

XI. C. M..., garçon, 4 ans 1/2, mort avec tétraplégie, nystagmus, dysphagie.

XII. E. D..., garçon, 3 ans, mort en 4 jours, avec paraplégie et troubles bulbaires.

XIII. M. Ch..., fillette, 9 mois, morte en 8 jours, avec paraplégie, parésie du membre supérieur droit, nystagmus.

Toutes ces nécropsies ont été pratiquées le plus tôt possible après la mort (3-16 heures), dans de bonnes conditions techniques, pour préserver les pièces anatomiques de tout traumatisme et de l'infection, en vue des recherches histo-pathologiques ultérieures et des inoculations à faire sur les singes.

Les singes inoculés expérimentalement, dépassant le nombre de 106, appartenaient aux espèces suivantes : Mc. Rhesus, Mc. Sinicus, Cynocéphalus hamadryas, Cébus fuliginosus, Mc. Cynomolgus, Cercocebus capucinus, Cercopithecus callitriche.

L'inoculation du virus a été faite, en général, par voie intra-cérébrale et péritonéale. Dans certains cas, nous avons utilisé du virus filtré par bougie Chamberland, par la voie cérébrale seulement, ou bien par la voie intra-cérébrale et péritonéale en même temps.

Du nombre total des singes inoculés, nous avons obtenu plus de 63 résultats positifs. Après une incubation variable entre 6-14 jours, la maladie débutait généralement par une brusque élévation de température (fièvre préparalytique) et par des troubles de l'état général. Les paralysies survenaient peu de temps après, localisées le plus souvent et avec plus d'accentuation sur les membres que sur les autres groupes musculaires de l'organisme. Toutes les formes de paralysies, simples ou multiples, diversement associées, peuvent être rencontrées reproduites au cours de la poliomyélite expérimentale du singe.

La plupart des animaux (plus des 3/4) qui avaient reçu l'inoculation du virus, ont été sacrifiés avant leur décès en vue d'obtenir des pièces tout à fait fraîches ; un nombre très réduit seulement, en ont été autopsiés 5-12 heures après leur mort, survenue pendant la nuit.

POLIOMYÉLITE HUMAINE

Le matériel d'étude fourni par les 13 cas d'autopsie a été fixé dans du formol à 15 % (fragments du système nerveux à différents endroits, ou dans le liquide de Bouin (organes thoraco-abdominaux).

Les inclusions ont été faites à la paraffine, et les sections colorées soit à l'hématoxyline-éosine, soit à l'hématoxyline ferrique-Van Gieson.

Pour le tissu nerveux, nous avons employé, en plus, les méthodes spéciales d'imprégnation argentique de Bielschowsky ou de Cajal.

Voici, dans l'ensemble, le tableau anatomo-pathologique rencontré dans nos cas de poliomyélite :

I. — ASPECT MACROSCOPIQUE

Système nerveux. — A l'ouverture du crâne et du canal rachidien, on remarque *une forte hyperhémie des méninges* de tout le système nerveux central. Les vaisseaux turgescents plongent dans un tissu d'aspect gélatineux, transparent, qui disparaît sitôt qu'on ouvre la boîte cranienne, et le liquide qui infiltrait les méninges s'écoule en abondance, mélangé avec le sang des vaisseaux ouverts. Cet œdème des méninges est plus apparent et mieux développé sur la convexité du cerveau, mais il s'étend, d'une manière générale, à toute l'enveloppe du névraxe ; il est bien visible aussi à la face inférieure du bulbe et de la protubérance, ainsi qu'au pourtour des renflements cervical et lombaire de la moelle. Dans les cas de mort rapide avec phénomènes bulbo-protubérantiels, l'hyperhémie et l'œdème des méninges atteignent une intensité très grande.

On trouve aussi des petites *hémorragies sous-méningéales*, plus rarement à la surface de l'encéphale, mais fréquemment à la surface de la moelle, dans la région des renflements cervical et lombaire.

La substance nerveuse présente une diminution de sa consistance, plus prononcée dans certaines régions que dans d'autres (foyers inflammatoires étendus). Une section transversale de cette substance laisse voir un *œdème et une hyperhémie* (accentuée surtout dans la substance grise), qui varient d'intensité et d'aspect selon les étages de la moelle. La substance grise qui correspond aux deux régions les plus actives de la moelle, est constamment le siège de processus inflammatoires très prononcés. C'est dans ces endroits qu'on trouve des *foyers hémorragiques multiples*, isolés ou confluents, couvrant quelquefois toute la surface des cornes antérieures de la moelle. Dans ces régions, la substance nerveuse présente une consistance semblable à une pâte très molle, pouvant aller jusqu'à la diffluence et à la désagrégation complète.

Le bulbe et la protubérance présentent aussi, assez souvent, des foyers hémorragiques siégeant au niveau de la calotte et remontant quelquefois même jusqu'au niveau des pédoncules.

La substance grise de l'écorce encéphalique et cérébelleuse semble en être dépourvue.

Les organes thoraco-abdominaux présentent aussi des modifications constantes caractéristiques.

Ganglions lymphatiques. — A l'ouverture de la cavité abdominale, on est frappé par l'énorme hypertrophie des ganglions lymphatiques. Les ganglions mésentériques, en particulier, sont très hypertrophiés et forment, en s'associant, des blocs irréguliers, mamelonnés, de volumes très variables. Ils peuvent atteindre quelquefois la grandeur d'une noix ou d'une petite mandarine.

Les ganglions lymphatiques, siégeant à l'insertion du mésentère contre la paroi abdominale postérieure, et surtout ceux qui avoisinent la région cæco-appendiculaire, montrent une énorme *hypertrophie* et proéminent dans la cavité abdominale parmi les anses intestinales. On remarque aussi une *hyperplasie* ganglionnaire très accentuée; tout le mésentère est couvert de nodules lymphatiques de nouvelle formation, de dimensions variant entre le volume d'un grain de pois et celui d'une amande. La surface de section de ces ganglions est rougeâtre et quelquefois violacée. A leur centre, on constate fréquemment des *zones hémorragiques,* semblables à celles des cornes antérieures de la moelle. Ces hémorragies ganglionnaires s'étendent quelquefois même jusqu'à leur surface, sous forme de suffusions sanguines sous-péritonéales, mais, le plus souvent, elles se limitent à la région cortico-médullaire du ganglion et ne sont visibles qu'à la section de celui-ci. Ils gardent une consistance à peu près normale et n'offrent pas de territoires mous, ramollis ou diffluents. Ils ne suppurent pas.

Cette hypertrophie ganglionnaire lymphatique s'étend dans tout l'organisme : ganglions péribronchiques, lombo-aortiques, spléniques, pancréatiques, rénaux, etc. Les plaques de Peyer sont hypertrophiées aussi et proéminent dans la lumière de l'intestin. De même, le système lymphoïde pharyngo-amygdalien présente souvent une hypertrophie nette, accompagnée d'une légère inflammation et de dépôts pultacés dans les cryptes.

Les autres groupes ganglionnaires, siégeant dans l'aisselle et dans la région inguinale, dans la région latérale du cou, dans la région sous-maxillaire, etc., sont moins hypertrophiés, ne s'éloignant pas trop visiblement du volume normal. Le système lymphatique périphérique présente, à ce point de vue, un contraste très saillant avec le système lymphatique intra-abdominal.

Somme toute, nous pouvons affirmer que tout le système lymphatique est sujet à des réactions et à des modifications,

variables comme intensité selon les régions de l'organisme.

Le foie est gros, de couleur brun foncé, avec des taches jaunes, variables comme étendue, indiquant les territoires envahis de dégénérescence graisseuse. A la section, il s'écoule une grande quantité de liquide sanguinolent. L'image des lobules hépatiques se rapproche beaucoup de celle appartenant au foie cardiaque.

La rate est augmentée de volume et sa capsule distendue et luisante. Les follicules de Malpighi, hypertrophiés et hyperplasiés, ressortent vivement comme des grands points blancs sur le fond foncé de la pulpe rouge. Celle-ci offre une consistance moindre qu'à l'état normal, mais ne se laisse pas enlever par le couteau, comme le fait la rate typhoïdique. Cet aspect de la rate à la section est tout à fait caractéristique et constant dans la poliomyélite.

Les reins sont le siège d'une forte hyperhémie de la substance médullaire, qui contraste avec la pâleur et l'hypertrophie de la substance corticale. Les glomérules sont dilatés et visibles comme des petites granulations rougeâtres sur le fond pâle de la substance corticale. Le réseau veineux sous-capsulaire est très apparent. La capsule se détache facilement.

La capsule surrénale, légèrement hyperhémiée, ne semble pas avoir augmenté de volume d'une manière appréciable. Elle laisse voir distinctement la substance corticale et médullaire, bien conservée. La couche externe lipoïdique, jaune, ne paraît pas diminuée et la couche brune qui lui fait suite, la sépare nettement de la substance médullaire, d'un gris clair pur.

Le pancréas est d'aspect normal. Une section transversale nous montre une nuance rosâtre du parenchyme.

L'intestin grêle présente un amincissement et une dilatation paralytique accentuée de ses parois. Il montre à sa surface péritonéale des petites suffusions sanguines. L'épithélium de la muqueuse est enlevé sur une large étendue de la surface interne de l'organe. Les plaques de Peyer sont hypertrophiées.

Le poumon présente une forte stase sanguine à sa partie postérieure (congestion passive). A la section, il s'écoule une grande quantité de liquide mousseux sanguinolent (œdème congestif). Quelquefois on remarque aussi de petits bouchons purulents obstruant les bronchioles. Rarement on rencontre des petits foyers broncho-pneumoniques. La plèvre ne présente rien d'anormal à signaler. Les ganglions du hile et péribronchiques sont hypertrophiés et hyperhémiés.

Le myocarde contracté ne présente aucune modification appré-

ciable. Fréquemment on rencontre une augmentation de la quantité du liquide intra-péricardique, qui conserve sa transparence et sa couleur séro-citrine.

Le péricarde viscéral offre un aspect légèrement laiteux.

Rien de particulier à signaler dans *le thymus, la thyroïde, la glande sous-maxillaire* et *la parotide,* à part une légère hyperhémie du parenchyme.

II. — HISTO-PATHOLOGIE

L'examen microscopique des pièces prélevées dans les différents organes nous révèlent les faits suivants :

Méninges. — Il existe généralement un rapport étroit entre l'œdème inflammatoire méningéal et les lésions inflammatoires du tissu nerveux sous-jacent. Pourtant, cette règle n'est pas absolue et les cas où l'œdème des méninges ne correspond à aucune lésion dans le tissu nerveux sont nombreux. Quoique cet œdème soit déterminé par des troubles dans la circulation locale dus au processus inflammatoire, il n'est pas moins vrai qu'il est aussi sous la dépendance des influences toxiques d'ordre général, qui agissent à distance par voie réflexe. Ainsi, par exemple, il n'y a aucun rapport entre l'intensité œdémateuse des méninges qui couvrent la convexité de l'encéphale et la légèreté de l'atteinte de l'écorce cérébrale. Cet œdème peut envahir éventuellement même la dure-mère, dans une faible proportion.

L'œdème pie-mérien n'est pas une simple transsudation séreuse dans les mailles du tissu conjonctif; il est accompagné aussi d'une véritable réaction cellulaire périvasculaire. On voit souvent autour des capillaires qui sillonnent les méninges, des cellules qui appartiennent à la série lymphoïde, représentées par des lymphocytes et mononucléaires, de rares cellules plasmatiques et éosinophiles, quelques cellules adventitielles (histiocytes) et des fibroblastes en nombre très variable. Les polynucléaires sont rares.

Cette réaction cellulaire périvasculaire des méninges est très variable comme intensité et comme localisation à la surface du névraxe. En général, elle est très peu prononcée et se localise de préférence dans les endroits qui correspondent à une inflammation nette du névraxe sous-jacent.

Substance nerveuse. — De tous les segments du névraxe, c'est la moelle qui offre les lésions les plus intenses; viennent ensuite le bulbe, la protubérance, les pédoncules et, en dernier lieu, le cerveau et le cervelet. Les lésions caractéristiques du tissu nerveux médullaire sont d'ordre inflammatoire, caractérisées par des troubles vasculaires et par des réactions cellulaires.

Parmi les troubles vasculaires, nous citons *l'hyperhémie*, *l'œdème* et *les hémorragies*. Ces troubles affectent de prédilection la substance grise de la moelle et spécialement les cornes antérieures. Au contraire, la substance blanche en montre une résistance évidente. L'œdème est bien visible dans les régions où le processus inflammatoire prolifératif n'a pas atteint un développement bien marqué. Il est représenté histologiquement par la dilatation des espaces périvasculaires péricellulaires et, d'une manière générale, de tous les espaces virtuels qui existent entre les différents constituants du tissu nerveux. Ces espaces semblent être vides ou remplis d'un liquide séro-albumineux et sont traversés par des prolongements cellulaires nerveux ou névrogliques. Les prolongements protoplasmiques des éléments névrogliques sont dans un état de distension ou de vacuolisation et se colorent moins vivement.

Les vaisseaux dilatés et gorgés de sang sont, dans la plupart des cas, entourés de *manchons* constitués par des cellules de la série lymphoïde, avec la prédominance des lymphocytes. Parmi elles, on remarque souvent des cellules à noyau ovalaire, allongé et clair, à protoplama plus abondant et possédant un contour irrégulier. Les granulocytes éosinophiles neutrophiles, ainsi que les cellules plasmatiques, sont représentés d'une manière plus discrète que les autres éléments cités.

Ces manchons périvasculaires que nous avons rencontrés, en ébauche, dans les méninges, atteignent ici un développement très marqué.

La substance grise est l'endroit où ces manchons périvasculaires sont les plus fréquents et les mieux développés; la substance blanche n'en est pas complètement dépourvue, mais ils y sont très réduits. Les vaisseaux juxta-épendymaires et les vaisseaux du sillon antérieur de la moelle leur offrent des conditions de développement optimum. Cette réaction nous semble être plus faible autour des petits capillaires, et à cet endroit elle ne mérite plus la dénomination de « manchon périvasculaire ».

Les manchons cellulaires disposés autour des vaisseaux se développent exclusivement aux dépens du tissu adventitiel du

vaisseau, par la prolifération de cellules dans les mailles du réticule conjonctif périvasculaire que l'œdème avait distendu et préparé d'avance.

Tout le réseau vasculaire est très dilaté et gorgé de globules sanguins. La substance grise est plus hyperhémiée que la substance blanche. A elle seule, cette *hyperhémie* suffit pour imprimer à la substance grise des cornes antérieures de la moelle une teinte rougeâtre, qui se traduit histologiquement par une abondance extraordinaire de vaisseaux de divers calibres, distendus à l'extrême, et dont la lumière remplie par les globules rouges apparaît colorée vivement par l'éosine. Souvent, à cette hyperhémie s'ajoutent de *petites hémorragies* péricapillaires, multiples, disséminées en petits foyers visibles seulement au microscope, ou des *hémorragies plus grandes,* qui ne restent pas cantonnées autour du vaisseau qui leur a donné naissance, mais s'infiltrent au loin, en plein tissu nerveux. Ces foyers hémorragiques sont visibles à l'œil nu comme des taches irrégulières, d'un rouge foncé. Ils peuvent s'étendre à presque toute la surface de la corne antérieure, lorsqu'ils se réunissent par plusieurs, pour former un grand foyer unique.

Les régions où ces hémorragies se produisent de prédilection sont la zone intermédio-latérale et les cornes antérieures. Les cornes postérieures sont plus épargnées à ce point de vue et la substance blanche semble en être dépourvue.

Les globules rouges sortis des vaisseaux sont vite phagocytés par des cellules de la microglie, particulièrement érythrophages. Les cellules névrogliques qui avoisinent le foyer hémorragique apparaissent chargées de pigment ocre, qui provient de la transformation de l'hémoglobine. Ce pigment est bien visible, surtout dans les cellules globuleuses qu'on trouve souvent autour des vaisseaux qui traversent le foyer hémorragique, ou passent dans son voisinage.

Le tissu nerveux qui constitue la substance grise de la moelle est le théâtre *des processus inflammatoires* très variés comme aspect, étendue et intensité. Cette substance présente une électivité tout à fait particulière pour l'infection poliomyélitique, contrairement à la substance blanche qui en est très réfractaire et offre surtout des lésions secondaires d'ordre dégénératif et des réactions cellulaires limitées autour des vaisseaux enfermés dans les septa conjonctivo-névrogliques.

Dans tous les cas autopsiés par nous, la réaction inflammatoire que présentait la substance grise de la moelle était très étendue

et très intense. Il existait ainsi, dans ces régions, des foyers inflammatoires hémorragiques multiples qui tansformaient presque toute la surface des cornes antérieures et celle des zones intermédio-latérales dans un tissu de granulation, où on ne pouvait distinguer rien de ce qui appartenait en propre au tissu nerveux de la moelle. Cette forte inflammation s'étendait en hauteur à presque toute la moelle cervicale, ainsi qu'à une portion de la moelle lombaire, et elle constituait le tableau prédominant des lésions histo-pathologiques de ces régions. La destruction tissulaire et la désagrégation cellulaire dans ces régions étaient tellement fortes, que le tissu nerveux n'était plus représenté que par une sorte de pulpe rougeâtre, semblable à la pulpe de la rate, d'une consistance molle et presque diffluente, qui se laissait enlever facilement par le couteau.

Dans de pareils cas, les éléments nerveux sont réduits à des détritus cellulaires et neuritiques de toute sorte, éparpillés parmi un très grand nombre de cellules qui représentent la névroglie et les éléments conjonctifs périvasculaires en pleine réaction proliférative. La microglie donne le plus grand nombre d'éléments qui constituent cette masse de cellules inflammatoires. A ces éléments s'ajoutent ceux provenant par diapédèse du sang ou des foyers hémorragiques. Au milieu de cette masse cellulaire d'un polymorphisme accentué et d'une cohésion très faible, s'étendent, en une charpente de soutien, de nombreux capillaires gorgés de sang, constituant dans l'ensemble un vrai tissu de granulation, uniformément étendu sur une très grande surface de la substance grise de la moelle. On n'y distingue plus une seule cellule nerveuse ayant conservé sa structure ou au moins sa silhouette vaguement ébauchée. En cette région, l'inflammation est en masse.

Mais cet aspect massif de l'inflammation n'est pas la seule modalité histo-pathologique du processus inflammatoire dans la poliomyélite. Dans de nombreuses régions de la moelle, ainsi que du bulbe, de la protubérance, etc., on distingue des petits foyers d'inflammation éparpillés ou groupés en nombre réduit dans la substance grise. Ces foyers inflammatoires naissent autour d'un capillaire sanguin, ou autour d'une cellule nerveuse de la substance grise, de préférence une cellule motrice de la corne antérieure. Dans ce dernier cas, ils constituent des *groupes cellulaires neurophagiques.*

Les cellules qui prennent part à ces réactions inflammatoires possèdent un polymorphisme nucléaire très accentué, signe d'une grande activité et d'une adaptation perpétuelle aux nouvelles con-

ditions de vie. La plupart d'entre elles montrent un petit noyau allongé, ovalaire ou en bâtonnet, rectiligne ou incurvé, à bord plissé ou entamé par de multiples incisures et des lobulations. Ces noyaux sont riches en chromatine et appartiennent, pour la plus grande part, à la microglie, qui prolifère abondamment et prend une part très active au processus de phagocytose et de destruction du système nerveux. Le corps protoplasmique, très mince et délicat, n'est visible que sur des préparations faites avec des procédés spéciaux.

A côté de ces petits noyaux polymorphes, on distingue d'autres plus grands, pauvres en chromatine et se colorant plus clairement que les précédents. Ils représentent, probablement, les éléments endothéliaux des capillaires ou les cellules adventitielles (histiocytes), qui leur appartiennent.

D'autres noyaux clairs, volumineux, de forme régulière, ronds ou ovalaires, appartenant à la névroglie fibreuse ou protoplasmique, ou à l'oligodendroglie, présentent eux aussi une augmentation évidente du nombre de leurs éléments.

Toutes ces cellules prennent une part très active à la lutte contre l'infection, au nettoyage des débris cellulaires résultant de cette lutte, et au remplissage des espaces restés vides après la disparition des éléments nobles du tissu nerveux.

On remarque la pauvreté en polynucléaires de tous ces territoires et foyers d'inflammation, dans les cas de poliomyélite autopsiés par nous, quoique la plupart d'entre eux aient présenté une évolution assez rapide.

La dissémination des foyers inflammatoires dans les névraxes et l'intensité du processus morbide, est variable à l'extrême. Cela se voit surtout lorsqu'on regarde la distribution des foyers de neurophagie à divers étages de la moelle. Des cellules nerveuses très peu modifiées, ou d'apparence normale, continuent à vivre au milieu d'une zone inflammatoire très accentuée, à côté d'autres cellules qui sont entièrement dégénérées ou réduites à l'état de détritus nécrotique. Il existe, au contraire, des cellules nerveuses présentant des modifications morphologiques très profondes ou complètement détruites par les éléments neurophagiques, habitant des zones inflammatoires tout à fait légères.

La neurophagie, d'ailleurs, se localise sur des éléments nerveux isolés et ne s'étend à tous les neurones d'un même groupe anatomique ou fonctionnel, que lorsque le processus inflammatoire prend une grande extension et occupe un large territoire, pro-

voquant la destruction en masse de tous les éléments nerveux y compris.

Les groupes neurophagiques sont représentés par des cellules plus ou moins globuleuses, à petits noyaux très polymorphes et à protoplasma légèrement vacuolaire ou contenant diverses inclusions. Ces éléments appartiennent à la microglie, tant par la morphologie de leur noyau que par les propriétés physiologiques dont ils font preuve : soit la phagocytose et la migration.

Les groupes cellulaires neurophagiques reproduisent, à s'y méprendre, la forme du neurone qu'ils dévorent. Cela se voit clairement lorsqu'ils s'organisent au milieu d'une zone où la réaction proliférative interstitielle est très réduite. Lorsque, au contraire, ils se constituent dans une zone très riche en éléments inflammatoires, leur distinction est très difficile à établir, les éléments du groupe neurophagique se confondant avec les autres éléments du voisinage.

Dans les cas de maladie à évolution suraiguë, nous avons pu constater que les cellules qui prenaient part à la formation des groupes neurophagiques n'appartenaient pas toutes à la microglie, comme dans les cas précédents. Dans ces cas, les éléments polynucléaires neutrophiles constituaient la majorité des cellules neurophages. Un nombre d'entre eux étaient libres ; d'autres étaient en voie de dégénérescence, à noyau pycnotique ou en caryolyse, eux aussi phagocytés par la microglie.

Dans ces cas à évolution suraiguë, on rencontre toujours des polynucléaires éparpillés dans la substance grise, mélangés à d'autres éléments qui constituent les foyers ou les territoires inflammatoires interstitiels.

Ceci démontre que la microglie n'est pas le seul phagocyte neuronal et que le polynucléaire joue un rôle au moins tout aussi important, dans l'accomplissement du processus neurophagique. Son intervention est la première en date.

Les neurones épargnés par le processus inflammatoire et par la phagocytose, présentent des lésions dégénératives ou des réactions irritatives, à différents degrés. Ces lésions concernent les noyaux, le protoplasma, les corps de Nissl et le réseau neurofibrillaire. Elles ont été étudiées très minutieusement par de nombreux auteurs. Rappelons ici seulement très succinctement que les cellules nerveuses se présentent plus ou moins gonflées, leur noyau est altéré et poussé excentriquement, le cytoplasma offre différents degrés de vacuolisation et de désintégration moléculaire réduisant le soma à une ombre déformée et déchiquetée.

Les corps de Nissl souffrent une fragmentation ou une fonte granulaire, et une dissolution de leur substance chromatophile qui peut être partielle (chromatolyse centrale ou périphérique), ou bien totale. Ces altérations vont de pair avec les altérations neuro-fibrillaires du soma et des prolongements de la cellule. Les neurites des cellules tombées en état de nécrose ou complètement détruites subissent la dégénérescence wallérienne. On rencontre fréquemment des gonflements de neurites sous forme de massues ou de chapelets, noyés dans la masse cellulaire inflammatoire de la substance grise. Ces formations présentent, vis-à-vis des éléments phagocytaires voisins, un état réfractaire qui mérite d'être noté.

Il est à remarquer aussi que les cellules qui constituent *la colonne de Clarke* sont plus résistantes aux atteintes portées par l'infection poliomyélitique, et que la neurophagie, en particulier, y est complètement absente. Les altérations intéressant surtout la substance chromatophile de Nissl et le noyau sont de nature réversible. Très rarement, on aperçoit la destruction nécrotique des éléments nerveux appartenant à cette colonne cellulaire.

L'emploi des méthodes d'imprégnation argentique (Bielschowsky, Cajal, Böcke, etc.) met en évidence *les altérations des neurites et du réseau neuro-fibrillaire intra-cellulaire*. Les gonflements multiples et variés, les irrégularités et les ondulations variqueuses sur le trajet des neurites, la diminution ou la perte partielle de l'argyrophilie neuro-fibrillaire des cellules et de leurs prolongements, les interruptions des neurites et les massues naissant au bout de ces interruptions, ainsi que les diverses poussées collatérales de nouvelle formation à différents endroits de leurs parcours, se rencontrent fréquemment dans les foyers d'inflammation poliomyélitique de la substance grise, surtout dans les régions qui limitent ces foyers. Ces changements dans la morphologie des éléments nerveux et l'apparition de nouvelles formations, démontrent l'existence des *phénomènes de dégénérescence* consécutifs aux destructions neuronales, d'une part, et la tendance à *la régénération* des éléments nerveux soumis aux influences irritatives du virus poliomyélitique, d'autre part.

Non seulement le réseau neuro-fibrillaire des neurites et de ses collatérales subit des modifications au cours de cette infection, mais la charpente neuro-fibrillaire intra-cellulaire aussi est soumise aux transformations morphologiques, variables avec chaque élément. Une des premières transformations, c'est la diminution de l'argyrophilie du réseau neuro-fibrillaire qui peut être par-

tielle ou peut aller quelquefois jusqu'à sa complète disparition. On remarque une plus grande résistance à la destruction du réseau neuro-fibrillaire des prolongements que celui du corps cellulaire.

Le canal épendymaire est l'objet des altérations qui ont pour conséquence l'apparition des solutions de continuité dans la barrière épithéliale de l'épendyme et une fuite des éléments cellulaires appartenant en propre au tissu nerveux, dans le liquide céphalo-rachidien. On distingue souvent, dans la lumière de ce canal, des cellules à petit noyau irrégulier, semblable à celui de la microglie, et d'autres cellules à noyau plus grand, arrondi et chromatique, caractéristique des lymphocytes et monocytes du sang. Ces cellules pénètrent dans le canal épendymaire non seulement par les solutions de continuité de son épithélium, mais aussi par diapédèse à travers l'épithélium intact.

Les altérations des cellules épendymaires semblent être dues à l'œdème qui siège de prédilection dans la substance gélatineuse qui entoure ce canal, et qui apporte mécaniquement des troubles dans la disposition et dans la nutrition de ces éléments.

Organes thoraco-abdominaux. — A part le tissu nerveux qui offre une affinité élective pour le virus poliomyélitique, un autre tissu, particulièrement sensible à cette infection, est le tissu lymphatique.

Tout le *système lymphatique* est en pleine réaction, caractérisée par une prolifération intense des éléments qui constituent les organes lymphoïdes déjà existants, ou par une néoformation de foyers lymphoïdes dans des régions qui en sont normalement dépourvues.

Les ganglions lymphatiques abdominaux présentent une hypertrophie tellement grande de leurs follicules que les sinus en sont comprimés fortement et presque effacés. Les travées conjonctives, richement infiltrées et dissociées par les éléments lymphoïdes de nouvelle formation, se distinguent très difficilement. La zone périphérique des follicules et leurs centres germinatifs sont fortement augmentés de volume et nettement distincts par le contraste qui existe dans leur coloration, qui est en rapport direct avec la richesse en chromatine nucléaire des zones sus-indiquées. Les centres germinatifs contiennent un grand nombre de noyaux en mitose, signe d'une intense prolifération.

Non seulement les follicules de la substance corticale, mais les cordons lymphoïdes aussi, présentent une hyperplasie et une

hypertrophie des plus nettes. On y remarque, souvent, l'apparition de follicules lymphoïdes de nouvelle formation.

Les sinus lymphatiques sont gorgés de lymphocytes, de monocytes et de cellules endothéliales desquamées. On y rencontre souvent des cellules polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et une riche agglomération de grandes cellules à pigment ocre (provenant de la transformation de l'hémoglobine des érythrocytes détruits), qui appartiennent aux cellules endothéliformes des sinus, pourvues de propriétés phagocytaires.

L'hyperplasie du tissu lymphoïde et l'agglomération d'un grand nombre de cellules lymphatiques à l'intérieur des sinus changent complètement l'aspect d'ensemble du ganglion lymphatique et effacent la distinction entre la zone corticale et la médullaire. La limite entre les sinus lymphatiques et le tissu des cordons et des follicules est presque méconnaissable.

La rate subit les mêmes modifications structurales. On note une hypertrophie marquée des corpuscules de Malpighi et des cordons de Billroth. Les corpuscules hypertrophiés montrent un centre germinatif riche en cellules à noyaux mitotiques et en « corps tingibles », et une zone périphérique, étroite et serrée, constituée par des lymphocytes rangés concentriquement.

Nulle part, dans l'intérieur du corpuscule, on ne voit pas de cellules polynucléaires. Au contraire, dans les sinus veineux qui avoisinent ces corpuscules, on note des cellules polynucléaires neutrophiles en abondance. Leur nombre diminue progressivement à mesure qu'on s'éloigne des corpuscules. Elles s'insinuent aussi dans le réticule des cordons de la pulpe rouge, en compagnie d'autres éléments lymphoïdes et réticulaires nouvellement formés, et contribuent à l'hypertrophie du tissu de la rate. Les sinus veineux contiennent des cellules lymphatiques et des globules rouges en état de destruction, ainsi que des grandes cellules bourrées de pigment ocre.

L'hypertrophie du tissu lymphoïde est visible aussi dans d'autres organes que les ganglions abdominaux et la rate. *Les nodules lymphoïdes isolés ou agglomérés de la muqueuse intestinale* sont envahis par la même réaction proliférative.

Les nodules lymphatiques de l'*amygdale* palatine et pharyngienne, la *chaîne ganglionnaire trachéo-bronchique*, etc., sont le siège de la même hyperplasie caractéristique des organes lymphatiques dans la poliomyélite.

En ce qui concerne les autres organes abdominaux, on remarque, dans le *rein*, une hyperhémie accentuée des vaisseaux

et des glomérules ; les capillaires sont distendus et gorgés de globules rouges et de polynucléaires neutrophiles. Le glomérule, dans son ensemble, est très distendu et montre une réaction de la part des cellules endothéliales de la capsule de Bowmann, caractérisée par une légère prolifération et la turgescence du cytoplasma. Les lésions des cellules des tubes rénaux et des canaux collecteurs et excréteurs du rein sont d'ordre dégénératif toxique. En effet, les cellules des tubes contournés présentent une dégénérescence vacuolaire du pôle apical et la perte de la bordure en brosse ; les bâtonnets qui déterminent la striation de la portion basale du cytoplasma subissent une fonte granulaire et ne peuvent plus être mis en évidence ; les noyaux montrent une tendance à la pycnose et occupent la moitié inférieure de la cellule. Dans l'ensemble, ce tableau indique un trouble profond dans le fonctionnement des éléments sécrétoires du rein.

Les cellules du *foie* présentent, dans certaines régions, une dégénérescence graisseuse assez marquée.

POLIOMYÉLITE EXPÉRIMENTALE DU SINGE

L'étude expérimentale du virus poliomyélitique a été faite sur des singes inférieurs, au nombre de 106, appartenant aux différentes espèces indiquées déjà au commencement de ce travail.

Chaque animal a été inoculé avec une émulsion de tissu nerveux virulent dans du sérum physiologique (1 gramme pour 20 centimètres cubes), ou avec du virus filtré sur bougie, à raison de 0,5 cc. dans le cerveau et de 10 centimètres cubes dans le péritoine.

Du nombre total de 106 singes inoculés, seulement 74 ont donné des résultats positifs, et le travail présent s'appuie sur l'examen histo-pathologique des pièces provenant de tous ces cas.

La grande majorité des cas appartient aux singes dont la maladie a évolué entre 8 et 12 jours à partir de la date d'inoculation. Les cas à évolution plus lente, de 12 à 16 jours, ont été plus rares. 12 cas ont présenté une évolution terminée par la guérison, et seulement quelques-uns de ces cas ont été sacrifiés après 2-3 mois. Le nombre des cas à évolution très rapide, de 4 à 6 jours, a été très restreint.

Voici le tableau résumant le groupement des cas en rapport avec la durée de la maladie :

Nombre de jours de maladie	Nombre de cas
4	2
5	2
6	4
7	6
8	9
9	9
10	10
11	6
12	6
13	3
14	2
15	»
16	2
17	1
Guérison	12

En général, les cas à évolution rapide ont présenté des lésions profondes et très étendues, en opposition avec les cas à évolution plus lente qui ont montré des lésions moins intenses et discrètement répandues dans la moelle épinière, et plus rarement dans le bulbe et dans la protubérance.

Pourtant, cette règle comporte des exceptions dues aux variations du facteur individuel et à la virulence du virus employé.

La grande majorité des animaux inoculés, ayant donné des résultats positifs, ont été sacrifiés peu avant leur mort; les autres, morts pendant la nuit, ont été autopsiés. Nous avons tenu compte de cela dans l'interprétation des lésions cytologiques trouvées.

I. — ASPECT MACROSCOPIQUE

Voici, dans l'ensemble, le *tableau anatomo-pathologique macroscopique* des organes des singes auxquels nous avons transmis la poliomyélite :

A l'ouverture du crâne, on est frappé par *l'hyperhémie des méninges,* qui est plus accentuée dans l'hémisphère qui avait reçu l'inoculation (l'hémisphère droit en espèce).

Les méninges sont toujours *œdématiées* et offrent l'aspect d'une enveloppe gélatineuse, transparente dans certains endroits, translucide ou semi-opaque dans d'autres et sillonnée par de

très nombreux vaisseaux dilatés et turgides. Quelquefois, ces vaisseaux sont accompagnés d'une mince zone d'aspect laiteux qui se continue dans la profondeur des sillons des circonvolutions.

La substance cérébrale est légèrement *œdématiée et hyperhémiée.* Il existe une petite différence entre les deux hémisphères cérébraux : l'hémisphère inoculé est un peu plus volumineux que son congénère, à cause de l'hyperhémie et de l'œdème plus accentué de la substance nerveuse.

En général, l'hyperhémie et l'œdème des méninges et de la substance cérébrale n'ont jamais atteint le degré d'intensité trouvé dans les cas de poliomyélite humaine autopsiés par nous. Cela est d'autant plus intéressant à noter, que la porte d'entrée de l'infection expérimentale est le cerveau.

Le point d'inoculation, dans la plupart des cas, est bien visible à la surface d'une des circonvolutions, sous forme d'une petite proéminence entourée d'une mince zone rougeâtre, d'apparence nettement inflammatoire. Il est très rare que cette trace disparaisse. Une section transversale, faite à cet endroit, laisse voir fréquemment une petite cavité remplie de détritus de couleur jaune rougeâtre, qui s'écoule une fois la cavité ouverte.

Rarement le point d'inoculation n'est marqué que par le trajet légèrement hémorragique, laissé par l'aiguille dans la substance cérébrale, ou manque complètement. Cela tient uniquement à la manière dont l'inoculation a été pratiquée. Nous avons vu des animaux qui avaient présenté des formes cliniques de poliomyélite extrêmement graves, à marche suraiguë, et qui ne gardaient aucune trace apparente du point d'inoculation.

En dehors de ces petites différences entre les deux hémisphères, causées par la présence du point d'inoculation, la substance cérébrale paraît avoir en général une moindre consistance due à l'œdème qui envahit tout le cerveau. La substance grise de l'écorce cérébrale prend une teinte légèrement rosâtre à cause de l'hyperhémie.

Les méninges, qui couvrent les autres segments du névraxe (cervelet, pédoncules, protubérance, bulbe, moelle), montrent aussi une hyperhémie nettement caractérisée par la dilatation et la turgescence des grands et des petits vaisseaux. Elles présentent, irrégulièrement répandues, des zones œdématiées en rapport étroit avec les territoires inflammés sous-jacents. Cet œdème méningé est visible surtout dans la région cervicale et lombaire de la moelle. Dans ces endroits, la substance ner-

veuse présente d'habitude une diminution accentuée de sa consistance.

Les *foyers d'inflammation* de la moelle, multiples et étendus au niveau de ses deux renflements, rendent la consistance du tissu nerveux tellement faible qu'il se déprime devant le tranchant du bistouri et ne se laisse pas couper facilement.

Une section transversale au niveau de ces régions nous montre une coloration rose diffuse de la substance grise, semée de petits *points hémorragiques,* discrets et circonscrits, en opposition avec les grandes hémorragies et l'aspect rouge violacé que présente la même substance grise dans les cas de poliomyélite humaine que nous avons autopsiés. Jamais, et à aucun moment de la maladie, même dans les formes les plus graves, nous n'avons pu trouver un seul cas dont le tableau macroscopique des lésions médullaires puisse ressembler à celui que nous avons rencontré si souvent chez l'homme.

En général, l'intensité des réactions et des lésions vasculaires est plus prononcée chez l'homme que chez les singes.

Les nerfs périphériques ne présentent macroscopiquement aucune modification morphologique apparente.

A l'ouverture de l'abdomen, on est frappé par l'hyperhémie des organes et surtout par l'hypertrophie et l'hyperplasie des *ganglions lymphatiques du mésentère.* Toute la surface de ce méso est parsemée de petits nodules, ronds ou ovalaires, isolés ou associés par groupes de 3 ou 4 sur le trajet des rameaux des artères mésentériques. Le bord d'insertion intestinale du mésentère est particulièrement riche en ces formations, qui y constituent une chaîne ganglionnaire presque ininterrompue. Le volume de ces nodules lymphatiques varie entre celui d'une tête d'épingle et celui d'un pois. Leur coloration est légèrement rosâtre, pouvant devenir quelquefois rouge violacé à la suite des hémorragies superficielles. A la section, on peut remarquer des petites taches hémorragiques au centre. Les ganglions n'arrivent jamais à former des masses énormes comme celles que nous avons observées fréquemment dans la cavité abdominale des individus morts de poliomyélite.

La rate est constamment augmentée de volume jusqu'au double ou au triple de la normale. Dans son parenchyme, d'une coloration rouge foncé, on distingue nettement de nombreuses formations nodulaires colorées en blanc, de la grandeur d'une tête d'épingle, qui donnent à la rate un aspect bigarré assez caractéristique dans la poliomyélite. Ces formations correspondent aux

corpuscules de Malpighi qui sont très hypertrophiés dans cette infection. A la section, il s'écoule beaucoup de sang. La pulpe ne s'enlève pas facilement par le couteau. La capsule de la rate, distendue et luisante, laisse transparaître les corpuscules de Malpighi sous-jacents; elle paraît légèrement œdématiée et se laisse plisser sitôt après avoir mis l'organe hors de la cavité abdominale et incisée.

Le foie est augmenté de volume. Son bord antérieur est légèrement arrondi et sa face supérieure montre des zones pâles, jaunâtres. indice de dégénérescence graisseuse du parenchyme. A la coupe, il s'écoule beaucoup de sang et la surface de section montre nettement le contour des veines sus-hépatiques, comme des points noirs.

La vésicule biliaire est distendue par la bile.

Le rein est généralement hyperhémié. Sa capsule se laisse enlever facilement. La substance corticale augmentée de volume, de couleur jaune pâle, montre les glomérules de Malpighi dilatés comme des points rouges brillants. La région des pyramides, fortement hyperhémiée, est de couleur cerise.

La capsule surrénale garde l'apparence normale.

Le pancréas est légèrement hyperhémié.

L'intestin grêle est en état de parèse, distendu par les gaz. Ses parois très amincies offrent une légère transparence. La muqueuse, desquamée par endroits, laisse voir distinctement les plaques de Peyer un peu hypertrophiées.

Les poumons sont très rarement le siège de l'état congestif si développé chez l'homme; le plus souvent, ils gardent l'aspect normal. Tout au plus, on rencontre quelquefois une légère congestion pulmonaire hypostatique dans les cas de maladie à longue durée.

Le cœur garde l'apparence normale. La cavité péricardique contient une quantité de liquide séro-citrin un peu plus abondante que normalement; le péricarde montre souvent des taches blanchâtres sur sa paroi viscérale.

La glande sous-maxillaire, sous-linguale et *parotide* semblent avoir conservé l'aspect et le volume normal.

Les *thyroïdes* et les *parathyroïdes* paraissent normales.

En résumé, si on compare l'aspect macroscopique des organes des singes ayant servi à nos expériences, avec celui des organes des individus humains morts de poliomyélite, autopsiés par nous, on peut dire que, dans l'ensemble, il est presque identique, dif-

férant seulement au point de vue de l'intensité et de l'étendue des lésions, qui sont plus accentuées chez les humains que chez les singes.

Ni l'hyperhémie des méninges, du tissu nerveux, ou des organes thoraco-abdominaux, ni leur œdème, ni les hémorragies de la substance grise du névraxe, ni l'hypertrophie des ganglions lymphatiques n'atteignent pas chez les singes, même dans les cas les plus graves, le degré de développement qu'on rencontre si fréquemment chez l'homme.

II. — HISTO-PATHOLOGIE

Méthodes. — Avant de passer à la description des lésions microscopiques dans la poliomyélite, il est utile de donner quelques indications succinctes des méthodes dont nous nous sommes servis au cours de ces recherches et des techniques employées. En ce qui concerne le système nerveux, nous avons fixé de petits fragments, immédiatement après leur prélèvement, dans différents liquides fixateurs imposés par la nature des éléments à mettre en évidence et par les colorations électives. Lorsque la consistance du tissu nerveux dans une région donnée était très diminuée, nous avons fixé cette région en bloc sans y faire de section, pour ne pas y détruire les rapports réels qui existent entre les éléments du tissu.

En général, nous avons prélevé des fragments de substance cérébrale au point d'inoculation et de la région correspondante de l'hémisphère opposé, de la corne d'Ammon, du cervelet, des pédoncules cérébraux, de la protubérance, du bulbe et des différentes régions de la moelle épinière, particulièrement de la région cervicale, dorsale et lombaire. Nous avons prélevé aussi des ganglions rachidiens, surtout ceux appartenant à la moelle lombo-sacrée, plus volumineux et plus facilement abordables.

En ce qui concerne les nerfs périphériques, nous avons prélevé des fragments du nerf médian, cubital et sciatique, dans quelques cas isolés seulement.

Les fixations ont été faites au formol 12-15 %, qui permet l'application d'un plus grand nombre de méthodes spéciales pour le tissu nerveux, ou au formol bromuré (formol, 15 centimètres cubes; bromure d'ammonium, 2 grammes; eau distillée, 85 centimètres cubes), pour évidencier la névroglie selon le procédé de

del Rio Hortega, au carbonate d'argent ammoniacal, ou selon celui de Cajal, au sublimé or.

En dehors de ces deux fixations, nous avons employé souvent le liquide de Bouin (formol acétique), le liquide de Dubosq-Brasil, le liquide de Dominici et le liquide de Helly pour l'étude des foyers inflammatoires.

Les inclusions ont été faites à la paraffine, excepté pour les pièces que les méthodes spéciales demandaient à être coupées à la congélation (Cajal, del Rio Hortega, Bielschowsky).

L'examen microscopique. — Cet examen nous montre que les premiers processus histo-pathologiques sont caractérisés par des troubles de la circulation, analogues à ceux qu'engendre toute infection.

L'hyperhémie est générale. Elle est étendue non seulement aux organes atteints par l'infection, mais est visible aussi dans les organes indemnes de toute lésion spécifique poliomyélitique. Dans la substance nerveuse, elle trouve le plus grand développement. Microscopiquement, cette hyperhémie se caractérise par une dilatation et une réplétion de tout le réseau vasculaire du névraxe, avec prédominance dans la substance grise. Les cornes antérieures de la moelle épinière et certains noyaux du bulbe en sont particulièrement démonstratifs. Tous les capillaires de ces régions semblent avoir été injectés au carmin. La lumière des vaisseaux est bourrée de globules rouges et de quelques éléments de la série blanche, attachés aux parois. Les polynucléaires y sont nombreux.

Les autres organes de l'économie participent aussi à cette hyperhémie.

Le rein est un des organes le plus hyperhémié. La région des pyramides prend un aspect rouge violacé et montre, à l'examen microscopique, une dilatation énorme de ses vaisseaux. Les capillaires des glomérules et des tubes rénaux sont dilatés et gorgés de sang. A cause de cette réplétion capillaire, les glomérules ressortent vivement, aussi macroscopiquement que microscopiquement, sur le parenchyme rénal atteint de dégénérescence. De nombreux polynucléaires remplissent la lumière du réseau glomérulaire.

Le foie accuse aussi une dilatation de ses sinusoïdes dépassant quelquefois en largeur les travées de Remak. Les veines sus-hépatiques sont très distendues. Dans la lumière des sinusoïdes, on remarque fréquemment la présence de polynucléaires et de

monocytes collés contre la paroi, à cause du ralentissement de la circulation sanguine dans cet organe.

Les autres organes : la capsule surrénale, l'intestin, la rate, les ganglions lymphatiques, sont aussi le siège d'une hyperhémie nette, à laquelle s'ajoute quelquefois la déchirure de la paroi capillaire et la production des suffusions sanguines dans le parenchyme ou à la surface de ces organes.

Les poumons ne présentent pas d'hyperhémie et, à ce point de vue, ils diffèrent des poumons d'individus humains atteints de poliomyélite spontanée, qui, au contraire, sont fortement hyperhémiés.

A cause de cette dilatation vasculaire, le sang ralentit sa course et s'attarde longtemps dans certains organes, en favorisant le phénomène de diapédèse.

Les hémorragies. — Les troubles circulatoires ne se limitent pas à la simple hyperhémie, plus ou moins accentuée suivant les organes ou les régions d'un même organe.

Les capillaires distendus cèdent, par endroit, à la pression sanguine, à cause des altérations de leurs parois ou consécutivement aux altérations du tissu circumvoisin.

Les hémorragies sont particulièrement fréquentes dans la *substance grise médullaire.* Elles se distinguent des hémorragies similaires de la poliomyélite humaine par leur petitesse et leur discrétion. Les hémorragies qui surviennent surtout au commencement de l'infection expérimentale, lorsque l'œdème et la dégénérescence tissulaire sont encore très peu manifestes, demeurent limitées au pourtour des capillaires, constituant des foyers hémorragiques péricapillaires. Ces hémorragies accusent une très légère pénétration dans les interstices du tissu nerveux voisin. La forme de ces foyers hémorragiques est irrégulière et les limites imprécises; les éléments sanguins extravasés pénètrent entre les éléments constitutifs du système nerveux, à une petite distance autour du point d'origine.

Les petits foyers hémorragiques péricapillaires sont assez nombreux dans les régions de la substance grise où les lésions gagnent en extension, et peuvent être distingués même à l'œil nu, sous forme de petits points noirâtres. Ces hémorragies sont très circonscrites et appréciables microscopiquement, en opposition avec les foyers hémorragiques de la poliomyélite humaine, lesquels sont très étendus et occupent fréquemment, dans la moelle, presque toute la surface de la corne antérieure, la transformant en une vraie bouillie hémorragique.

Le fait que les hémorragies péricapillaires sont prédominantes dans les périodes initiales de la maladie expérimentale, quand le tissu nerveux adjacent ne présente pas encore des lésions qui puissent affaiblir le soutien qu'il offre normalement aux parois capillaires, vient à l'appui de l'opinion que ces hémorragies sont déterminées en première ligne par l'altération des parois vasculaires. Les lésions des tissus périvasculaires, survenant ensuite, sont une cause adjuvante.

Rappelons que ces petits foyers hémorragiques péricapillaires se rencontrent fréquemment dans la pie-mère médullaire, attenante aux régions cervicale et lombaire, qui sont les régions de la moelle les plus lésées.

La substance blanche du névraxe est, au contraire, très rarement atteinte par ces hémorragies.

Les globules rouges du sang extravasé sont rapidement phagocytés par les phagocytes représentés, dans le tissu nerveux, par la microglie, qui a une affinité particulière pour ces éléments. On rencontre souvent, autour de ces foyers hémorragiques, une pigmentation sidérophile du cytoplasma névroglique, qui persiste même après la disparition des érythrocytes.

Les hémorragies péricapillaires montrent une électivité particulière pour le système nerveux. Toutefois, les autres organes n'en sont pas complètement dépourvus et on peut en constater fréquemment dans le tissu de la rate, du ganglion lymphatique et dans la paroi de l'intestin (face sous-péritonéale).

Les autres organes : le rein, la capsule surrénale, le foie, les glandes salivaires, le pancréas, etc., n'en montrent aucune trace.

L'œdème. — Une conséquence des troubles circulatoires dans la poliomyélite est l'œdème. Il est localisé de préférence dans le système nerveux central, surtout dans les régions atteintes par le processus inflammatoire et dans son voisinage; mais on le retrouve aussi, moins bien représenté, dans d'autres régions et dans d'autres organes.

Dans le névraxe, il s'étend de préférence aux méninges et à la substance nerveuse grise.

La dure-mère médullaire paraît hypertrophiée, sans structure bien apparente et presque homogène; les faisceaux collagènes gonflés par la sérosité perdent leur striation longitudinale et leurs contours s'effacent. La limite des faisceaux collagènes devient à peine visible; seulement, les noyaux allongés et aplatis des fibroblastes marquent leur plan d'entrecroisement. Rarement, on distingue des lymphocytes dans l'épaisseur de la dure-mère.

La pie-mère est distendue par l'œdème qui remplit les mailles du réseau conjonctif et imbibe les faisceaux collagènes. Dans cet état d'inhibition œdémateuse, les fibres collagènes sont moins avides de couleur et leur contour devient imprécis.

La pie-mère hyperhémiée et œdématiée est le siège d'une *infiltration cellulaire* diffuse ou bien localisée autour des vaisseaux. La nature des éléments qui constituent ces infiltrations cellulaires varie selon le stade évolutif de la maladie. Au commencement, ce sont les polynucléaires qui prédominent sur les mononucléaires et les lymphocytes. Mélangés aux précédents, mais en nombre plus restreint, on distingue quelques noyaux plus clairs, de forme ovalaire ou irrégulière, appartenant probablement au tissu conjonctif périvasculaire.

Mais le nombre des polynucléaires diminue si rapidement, qu'on ne peut plus en constater à la période d'état de la maladie. A ce moment, c'est le nombre des lymphocytes et des monocytes qui prédomine autour des vaisseaux pie-mériens. On y trouve rarement des éléments cellulaires à granulations éosinophiles. La réaction méningée est visible autour des vaisseaux logés dans le sillon antérieur de la moelle, ainsi qu'autour de ceux qui siègent à l'émergence des racines antérieures et postérieures.

Cet œdème des méninges avec réaction cellulaire inflammatoire est plus accentué au niveau des segments lésés du névraxe. A ce niveau, il peut se compliquer encore de petites hémorragies. L'ensemble constitue, en somme, la méningite partielle, localisée, propre à la poliomyélite. On la trouve très bien développée, surtout au niveau de la moelle épinière et du bulbe rachidien.

L'œdème n'est pas limité seulement aux méninges; il envahit aussi la substance nerveuse, où son intensité varie en rapport avec la structure régionale du névraxe, avec son état d'intégrité ou d'altération, et avec la forme clinique et l'évolution de la maladie. C'est ainsi qu'il se localise plus dans la substance grise que dans la substance blanche; il est plus prononcé dans les régions lésées du névraxe que dans les régions libres de toute localisation inflammatoire ; son tableau est plus net et mieux caractérisé au début de l'infection que dans les périodes finales.

L'œdème de la substance nerveuse se manifeste microscopiquement par la distension des espaces virtuels qui existent entre ses éléments, par un gonflement de certains éléments plus avides d'eau, par la diminution de l'affinité du cytoplasma pour les colorants, et par l'effacement des contours indiquant l'étendue et

les rapports réciproques des cellules et des fibres nerveuses et névrogliques.

Les cellules nerveuses sont isolées du tissu qui les entoure par des espaces vides et étroits. Chaque neurone ainsi isolé souffre un large remaniement dans les connexions qui établissent des relations entre lui et les autres neurones voisins, et subit en même temps un trouble profond dans les échanges qui assurent sa nutrition et son développement. A cause de ce fait, leur cytoplasme montre un grand changement dans la structure des couches périphériques qui apparaissent raréfiées et vacuolisées. Ces vacuoles augmentent souvent de volume par confluence et s'ouvrent finalement dans les espaces péricellulaires, déterminant ainsi l'aspect festonné du contour cellulaire. Ces changements ne sont pas dus simplement aux troubles mécaniques engendrés par l'œdème; ils sont redevables en première instance à l'action du virus, dont l'œdème n'est qu'une conséquence, lui aussi.

Une autre résultante de l'œdème de la substance grise du névraxe est la distension des *espaces périvasculaires intra-adventitiels* de Wirchow-Robin, et *périadventitiels* de His. Ces espaces sont traversés de distance en distance par des brides fibrillaires de nature conjonctive ou névroglique, qui maintiennent les relations entre le vaisseau et le tissu voisin. Ces espaces, d'abord vides, se remplissent, plus tard, par des éléments de provenance sanguine, mélangés à d'autres éléments autochtones adventitiels, multipliés et métamorphosés.

Au commencement de l'infection, ces espaces périvasculaires sont peuplés, presque exclusivement, par des polynucléaires. Le nombre de ces éléments diminue graduellement avec le progrès de la maladie, et plus on s'éloigne du début de celle-ci, plus le nombre des lymphocytes, des mononucléaires et des cellules réticulaires, augmente jusqu'à un moment où ces éléments constituent la presque totalité des cellules qui remplissent les espaces périvasculaires.

C'est ainsi que prennent naissance les *manchons cellulaires périvasculaires,* une caractéristique des plus constantes du tableau histo-pathologique de la poliomyélite (fig. 1, 2, 3).

La constitution des manchons cellulaires périvasculaires démontre le caractère nettement lymphatique des formations anatomiques périvasculaires du tissu nerveux.

On a décrit autour des vaisseaux du névraxe, sous le nom *d'espace intra-adventitiel* de Virchow-Robin, ou *espace adventitiel* (Alzheimer), un espace lymphatique compris entre l'adven-

tice et la paroi musculaire du vaisseau. His a décrit un autre espace lymphatique, entre l'adventice et le tissu nerveux, sous le nom d'*espace périadventitiel.*

Certains auteurs soutiennent une indépendance absolue entre ces deux espaces lymphatiques périvasculaires, tandis que d'autres n'admettent pas une distinction si schématique entre eux, car « tous les deux représentent, dans l'ensemble, les voies péri-« vasculaires où circulent les cellules migratrices qui ont pha-« gocyté les produits de dégénération du névraxe et un liquide « qui, au point de vue de la signification morphologique, doit « être considéré comme lymphe. » (Testut : *Anatomie*). Ces produits arriveraient finalement dans le liquide céphalo-rachidien qui remplit les espaces sous-arachnoïdiens ou les ventricules.

Ces espaces lymphatiques périvasculaires (intra- et périadventitiels) sont bien représentés autour des artères et artérioles, et s'effacent à mesure qu'on approche des capillaires. Elles ne forment pas de gaine rigide, libre et continue tout le long des vaisseaux, mais plutôt un réseau fibrillaire à grandes mailles, comparable au sinus des ganglions lymphatiques, dont la lumière est continuellement interrompue par de nombreuses brides qui s'étendent comme des ponts d'une paroi à l'autre.

On sait que tous les organes lymphoïdes sont constitués par un tissu conjonctif particulier, le tissu réticulaire. Ce tissu réticulaire est plus répandu, dans l'organisme animal, qu'on le croyait. Il pénètre tous les tissus et tous les organes, en compagnie des capillaires sanguins, en formant autour de ces derniers, un réseau très serré qui leur sert d'enveloppe et sur lequel reposent les cellules endothéliales. Ce réseau péricapillaire renferme, dans sa constitution, les deux éléments composants du tissu réticulaire : la cellule réticulaire et les fibres de réticuline.

Le tissu réticulaire accompagne ainsi tous les vaisseaux du névraxe, et c'est lui qui forme l'adventice des petits vaisseaux qui pénètrent le tissu nerveux.

Les formations anatomiques du tissu réticulaire et ses potentialités évolutives ne sont pas partout les mêmes. Elles varient selon les régions et les organes où elles se trouvent. Si, dans certains organes (rate, ganglion, etc.), ces potentialités évolutives peuvent se manifester, même à l'état normal, dans d'autres, au contraire, elles demeurent latentes et peuvent être réveillées dans des circonstances pathologiques sous l'influence des diverses irritations.

Les aspects histologiques des formations périvasculaires, dans la poliomyélite, nous permettent d'établir une relation très étroite entre elles et le tissu lymphoïde en général.

Les méthodes de coloration élective du tissu réticulaire nous montrent que les manchons périvasculaires sont formés par un entrelacement de fibrilles très fines qui renferment, dans leurs mailles, des éléments cellulaires à prédominance mononucléaire (les polynucléaires ne sont fréquents qu'à la période de début de la maladie). La majorité des fibrilles ne se colorent pas avec les méthodes de Mallory et de Van Gieson. Ce réseau fibrillaire dans la poliomyélite est en état d'hyperplasie, de même que le tissu formant les organes lymphatiques. Les éléments cellulaires qui remplissent les mailles de ce réseau fibrillaire hyperplasié sont de même nature que les éléments similaires des organes lymphoïdes. Ils proviennent de la circulation par diapédèse, où naissent *in situ* des cellules réticulaires réveillées à l'activité proliférative sous l'action du virus poliomyélitique.

Le tissu réticulaire périvasculaire ayant les mêmes potentialités évolutives que celui des organes lymphoïdes, nous pouvons dire que les vaisseaux du système nerveux central sont entourés par un tissu qui remplit le rôle d'un tissu lymphoïde, et que les espaces lymphatiques périvasculaires décrits par les auteurs, correspondent aux mailles de ce tissu. Si, à l'état normal, ce tissu est invisible à cause de son faible développement, à l'état pathologique, il devient apparent à cause de la distension de ses mailles par le liquide œdémateux et à cause de l'hyperplasie de ses éléments, fibres et cellules. Aucun élément de nature névroglique ne prend part à sa constitution. Ce fait se voit particulièrement bien lorsqu'on examine les coupes fixées au formol bromuré et imprégnées par le carbonate d'argent, pour la névroglie. Par ce procédé, les cellules névrogliques avec leurs prolongements ressortent nettement sur le fond pâle de la substance grise, tandis que les cellules du manchon périvasculaire sont à peine contourées, comme des ombres, et ne présentent pas la moindre trace de prolongement. La différence dans l'affinité que ces deux groupes cellulaires montrent pour les sels d'argent est un des moyens qui permet de distinguer, entre eux, les éléments névrogliques de ceux lymphatiques.

Si on étudie l'évolution des manchons périvasculaires sur des préparations provenant de cas de poliomyélite, aux différents stades de la maladie, on remarque que leur développement est

d'autant plus grand que les pièces proviennent d'animaux dont la maladie a duré plus longtemps. Dans les cas de poliomyélite à marche suraiguë (mort en 4-5 jours après l'inoculation), les manchons périvasculaires sont à peine esquissés et constitués par un nombre très restreint de cellules disposées en une seule couche autour des vaisseaux. Les polynucléaires sont prédominants à cette période de la maladie, et ils proviennent de la circulation. Au contraire, dans les cas à évolution prolongée et surtout dans ceux qui évoluent vers la guérison et sont sacrifiés 1-2 mois après l'inoculation, les manchons périvasculaires arrivent à un développement impressionnant, par le grand nombre d'éléments qui se disposent en plusieurs couches autour des vaisseaux. Les polynucléaires ayant disparu complètement, les cellules qui prédominent à ce stade, sont les éléments ainsi dits « lymphoïdes » (lymphocytes et monocytes), auxquels s'ajoutent les cellules propres du réticule et les fibroblastes.

Cette constatation nous indique que les manchons périvasculaires sont constitués surtout par les éléments autochtones qui siègent autour des vaisseaux, et que les éléments de provenance sanguine en représentent une faible partie (ce qu'on aperçoit au début de la maladie, les polynucléaires, étant passagers).

Si on examine le manchon cellulaire, on s'aperçoit qu'à la périphérie il est nettement délimité du côté du tissu nerveux ; on n'y voit nulle part une pénétration réciproque des deux tissus adjacents. L'extension du manchon se fait en poussant devant lui le tissu nerveux circumvoisin. Même la microglie, qui a la même origine embryonnaire que les éléments constitutifs du manchon, ne contribue pas à sa composition. Sur les pièces colorées pour la microglie, on voit clairement que la disposition de ces dernières cellules et de leurs prolongements est tangentielle par rapport à la circonférence du manchon et nullement perpendiculaire, comme elle devrait être au cas où ces cellules chercheraient à migrer vers les espaces périvasculaires. Les cellules microgliques siègent dans le tissu nerveux et s'arrêtent à la limite de séparation du manchon périvasculaire, ne pénétrant qu'exceptionnellement parmi les cellules périphériques de celui-ci.

Lorsqu'il existe un léger épanchement sanguin ou un afflux de polynucléaires autour d'un vaisseau, on peut voir la microglie, siégeant dans le tissu nerveux, envoyer ses prolongements jusque dans l'espace périvasculaire, à la rencontre des érythrocytes ou des polynucléaires. Elle pénètre même, quelquefois, dans ces espaces pour s'emparer des éléments sortis du vaisseau. L'orien-

tation du corps cellulaire et de ses prolongements est alors perpendiculaire sur l'axe longitudinal du vaisseau et, par conséquent, sur celui de l'espace périvasculaire, et le noyau est allongé aussi dans le sens du déplacement cytoplasmique. Une fois que la cellule tombe dans l'espace périvasculaire, son noyau prend la forme quiescente, plus ou moins arrondie ; à ce moment, il ressemble au noyau des lymphocytes, mais s'en distingue par sa moindre chromaticité et par son contour moins régulier. Il est certain qu'il existe, parmi les éléments à noyaux polymorphes qu'on trouve dans les couches superficielles du manchon périvasculaire, quelques-uns de ceux qui appartiennent à la microglie.

On peut donc affirmer, qu'en général la microglie ne prend part qu'exceptionnellement à la constitution du manchon périvasculaire, et que celui-ci est formé presque entièrement par des éléments d'origine réticulo-sanguine (mésodermique). La microglie, élément migrateur qui provient du même feuillet embryonnaire que les autres éléments lymphoïdes, n'entre dans la constitution du manchon qu'à titre d'élément de passage. Elle siège surtout à la limite de séparation des deux tissus, conjonctif et nerveux, et reste en contact avec les deux par ses prolongements, servant de vecteur pour les produits de désagrégation vers les espaces périvasculaires. Les territoires des manchons périvasculaires, comme les vaisseaux auxquels ils appartiennent, sont en quelque sorte en dehors du tissu nerveux et ne sont traversés par aucun neurite appartenant à la substance grise ; ceux-ci s'arrêtent brusquement à leur contact, en les contournant, et formant à cet endroit, des trajets en arcade qui délimitent nettement la substance nerveuse. Ce fait se voit avec une clarté remarquable sur des préparations colorées par la méthode de Bielschowsky pour les neurites.

On peut dire que les rapports de la microglie avec les espaces périvasculaires, vides ou remplis avec des cellules, sont à peu près les mêmes qu'entre la microglie et le canal épendymaire, avec, comme seule différence, l'absence de barrière épithéliale. Nous savons que la microglie peut franchir, dans certaines circonstances, la barrière de l'épendyme et prendre place parmi les éléments figurés qu'on trouve à l'intérieur du canal. Elle peut franchir de même le tissu nerveux et pénétrer occasionnellement dans l'espace périvasculaire, mais elle n'est pas, à proprement parler, un des éléments constituants des manchons périvasculaires.

Les manchons périvasculaires arrivent à un très grand dévelop-

pement dans les périodes avancées de la maladie, alors que les phénomènes inflammatoires aigus ont complètement disparu. A ce moment, la grande majorité des éléments constituant le manchon est représentée par les lymphocytes. L'examen du manchon périvasculaire du sillon antérieur de la moelle est particulièrement instructif à ce point de vue. L'artériole qui s'enfonce dans ce sillon est entourée des méninges piales et ne prend pas de contact intime avec le tissu nerveux médullaire. Le manchon cellulaire qui se constitue autour de ce vaisseau ne possède que des lymphocytes, des fragments de polynucléaires et de rares éléments adventitiels, tandis que le tissu nerveux voisin reste complètement étranger à toute réaction. Aucun élément du territoire vasculaire ne passe dans le tissu nerveux et réciproquement. Lorsque, sur des coupes faites à la congélation, l'artériole se détache accidentellement du tissu nerveux, auquel elle adhère faiblement, tout le manchon l'accompagne sans rien entraîner du tissu de la moelle, ce qui prouve son indépendance complète vis-à-vis du tissu nerveux.

Seulement lorsque, plus loin, l'artériole pénètre dans le tissu nerveux et les rapports des éléments périvasculaires avec ce tissu deviennent plus serrés, la microglie commence à réagir et à former cercle autour du manchon.

Cet examen nous démontre jusqu'à l'évidence que la formation du manchon s'accomplit seulement à l'intérieur du tissu conjonctif réticulaire périvasculaire, en dehors du tissu nerveux circumvoisin, et que la réaction de la microglie est une réaction secondaire et tardive, qui peut l'accompagner.

Une réaction du tissu réticulaire qu'on peut approcher de celle existant autour des vaisseaux du névraxe, peut être rencontrée également dans les ganglions rachidiens prélevés dans des cas de poliomyélite chez le singe. C'est aux dépens du tissu réticulaire des capsules péricellulaires et des gaines des fibres nerveuses du ganglion, qu'on voit se développer des foyers constitués par les mêmes éléments conjonctivo-vasculaires que les manchons périvasculaires.

Ces foyers cellulaires peuvent avoir des dimensions variables et n'ont pas de limites périphériques nettes. Ils se développent en dehors des neurones, les isolant en quelque sorte les uns des autres ; mais, lorsqu'ils occupent des territoires plus étendus, ils englobent dans leur masse les neurones, qui peuvent garder leur apparence structurale normale, ou présenter des altérations variables, allant jusqu'à leur complète destruction.

Les cellules qui constituent ces foyers d'infiltration dite lymphoïde, à l'intérieur des ganglions rachidiens sont de petits éléments à protoplasma très réduit et possédant un noyau riche en chromatine. Elles diffèrent nettement des cellules « satellites » neuronales qui sont plus volumineuses, ont un protoplasma abondant et un noyau plus clair renfermant un nucléole. Elles diffèrent aussi des cellules qui prennent une part très active au processus neurophagique, lesquelles ont un contour irrégulier et un noyau extrêmement polymorphe et moins chromatique.

Parmi les éléments de ces foyers lymphoïdes, on remarque souvent certaines cellules plus grandes, possédant un noyau aplati, ovalaire et pauvre en chromatine, et qui appartiennent probablemeni aux fibroblastes ou au syncytium de Schwann des fibres nerveuses qui traversent ces foyers ou passent dans leur voisinage.

On rencontre de préférence cette infiltration lymphoïde autour des neurones siégeant à la périphérie du ganglion.

La réaction du tissu cellulaire dans l'infection poliomyélitique ne se limite pas seulement au système nerveux. L'hyperplasie du tissu lymphoïde est un phénomène général dans la poliomyélite. Elle intéresse toutes les formations lymphoïdes existantes et en provoque l'apparition de nouvelles.

En effet, si nous considérons *la rate,* nous constatons une vive réaction dans le tissu réticulaire des gaines périartérielles, représenté par les corpuscules de Malpighi. Ces corpuscules arrivent à un développement inusité, leur volume pouvant atteindre le double ou le triple du volume normal. L'hypertrophie intéresse surtout leur centre germinatif, qui occupe la plus grande partie de ces formations. Cette hyperplasie du tissu lymphoïde périartériel de la rate est généralisée à l'organe entier dès les premières atteintes de l'infection. La prolifération et l'hypertrophie des follicules continuent à progresser dans les périodes avancées de la maladie, et persistent longtemps pendant la convalescence.

Des singes ayant guéri après une première atteinte et sacrifiés après 2-3 mois, présentaient une hypertrophie des *follicules de Malpighi* plus prononcée que celle des cas sacrifiés en pleine période d'état ou à la fin de la maladie. Ce fait démontre que le tissu lymphoïde, une fois qu'il a reçu l'incitation à la réaction hyperplasique, continue à proliférer même quand la cause de cette incitation vient de disparaître.

Cette constatation va de pair avec une constatation analogue que nous avons faite en étudiant l'évolution des manchons péri-

vasculaires du système nerveux central. Nous avons vu qu'ils se développent aussi dans le temps, et persistent longuement après la disparition des phénomènes morbides.

Tous les cas de poliomyélite expérimentale examinés par nous ont présenté cette réaction folliculaire de la rate. Les sections multiples, pratiquées à différents endroits de l'organe, nous ont toujours montré l'augmentation du nombre des follicules de Malpighi, possédant chacun un centre germinatif volumineux en pleine activité.

Ce tableau histologique de la rate est si constant et si caractéristique dans la poliomyélite, qu'il s'impose comme un signe de diagnostic anatomo-pathologique (en collaboration avec d'autres), lorsque les pièces provenant du système nerveux central présentent des lésions douteuses.

La rate des singes morts à la suite d'autres infections (entérite, tuberculose, pneumonie, etc.) ne présente jamais un aspect histopathologique qui puisse ressembler de loin à celui de la poliomyélite. Dans ces cas, les follicules de Malpighi sont petits, très espacés et la plupart d'entre eux manquent de centre germinatif.

L'aspect macroscopique bigarré de la rate poliomyélitique est dû à cette hypertrophie folliculaire.

L'hyperplasie du tissu de la rate ne se rapporte pas seulement au tissu réticulaire de la gaine lymphoïde des artères siégeant dans la pulpe splénique. Elle intéresse aussi le tissu qui entoure certains vaisseaux, même pendant leur trajet à l'intérieur des travées conjonctives.

Normalement, les gaines lymphoïdes périartérielles n'existent que sur les artères qui circulent en plein parenchyme splénique. Tant que les artères spléniques sont logées à l'intérieur des travées conjonctives, leurs parois en sont complètement dépourvues. Elles sont comme sculptées dans la travée fibreuse, et leurs parois musculaires se continuent souvent directement avec le tissu de la travée (surtout lorsque celui-ci contient beaucoup de fibres musculaires lisses). D'autres artères, pourtant, laissent se développer, entre leurs parois et le tissu fibreux de la travée, une adventice conjonctivo-élastique lâche, qui permet aux vaisseaux certains mouvements à l'intérieur de la travée inextensible. Jamais, dans la poliomyélite, nous n'avons pu voir une hyperplasie du tissu qui, à l'intérieur de la travée, représente l'adventice artérielle.

Nous avons constaté, au contraire, une pareille hyperplasie cellulaire autour des veines qui circulent, elles aussi, pour un court trajet à l'intérieur des mêmes travées conjonctives. Cette hyper-

plasie consistait dans la présence d'un grand nombre de cellules, de la série lymphatique, disposées en plusieurs couches, immédiatement sous l'endothélium de la veine.

Il est vrai que, même à l'état normal, ce tissu réticulaire entoure l'endothélium de la veine intra-trabéculaire, mais il atteint dans cette circonstance un degré de développement si faible qu'il peut passer inaperçu; à l'état pathologique pourtant, il prolifère et s'hypertrophie, constituant autour des veines, des manchons réticulo-cellulaires qui ont une grande analogie avec les formations de même nature, observées autour des vaisseaux du système nerveux central. Ce manchon périveineux de la rate n'arrive jamais à un développement comparable à celui qu'on constate autour des vaisseaux du système nerveux central ; ce fait semble être dû à ce que le tissu fibreux de la travée oppose une grande résistance à l'extension du processus prolifératif réticulaire.

Sur des préparations histologiques où il arrive que nous puissions voir tout le trajet de la veine intra-trabéculaire jusqu'au niveau du hile, nous pouvons observer cette couche cellulaire périveineuse se continuer sans interruption jusqu'au niveau du tissu conjonctif du hile, où elle s'arrête brusquement. Plus encore, dans les cas où cette hyperplasie cellulaire périveineuse est très prononcée, elle peut envahir même le tissu conjonctif de la travée en formant de courtes traînées de cellules lymphoïdes logées à intervalles entre les fibres collagènes, les dissociant en quelque sorte. De cette façon, la travée paraît envahie par le même processus hyperplasique que tout le tissu lymphoïde.

L'hyperplasie du tissu de la rate ne se limite pas simplement à la gaine périartérielle qui forme les corpuscules de Malpighi, et au tissu sous-endothélial des veines intra-trabéculaires. La pulpe rouge tout entière manifeste la même tendance proliférative, qui a pour conséquence l'hypertrophie des cordons et la réplétion des sinus veineux, par un grand nombre d'éléments lymphoïdes de nouvelle formation.

Le tissu des *ganglions lymphatiques,* sous l'influence du virus poliomyélitique, manifeste la même réaction. Cette réaction est particulièrement intense au niveau du système lymphatique intra-abdominal, et on peut dire même que *l'hyperplasie et l'hypertrophie des ganglions mésentériques doivent être considérés comme un signe constant dans la poliomyélite.*

De même que pour la rate, l'hypertrophie ganglionnaire est la conséquence de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des follicules

et des cordons lymphatiques, anciens et de nouvelle formation. Tous les follicules ganglionnaires possèdent un *centre germinatif bien développé*, riche en éléments lymphoblastiques à grands noyaux clairs, irréguliers et à protoplasma basophile. Ce centre contient en outre de nombreux éléments en mitose et des formes de destruction (corps tingibles). Il est donc en pleine activité et occupe la plus grande surface du follicule, poussant vers la périphérie la couronne lymphocytaire (fig. 7 et 8).

Les cordons lymphoïdes, à leur tour très hypertrophiés, montrent par endroits, des follicules de nouvelle formation avec centres germinatifs actifs.

Les sinus lymphatiques sont surchargés d'éléments lymphoïdes et de cellules endothéliales desquamées, contenant des restes cellulaires phagocytés, ce qui rend difficile la distinction entre la lumière du sinus et les territoires qui appartiennent aux cordons ou aux follicules. Seul le sinus marginal et quelques-uns des sinus de la portion caverneuse du ganglion, conservent encore une certaine perméabilité de leur lumière. En particulier, les sinus lymphatiques interfolliculaires sont tellement surchargés d'éléments lymphoïdes, et en même temps comprimés par l'hypertrophie des follicules, qu'il est impossible de bien distinguer leurs limites dans la masse lymphoïde qui forme l'ensemble de la substance corticale du ganglion.

Ce tableau varie dans de larges limites, suivant chaque cas, et il est en rapport avec l'intensité du processus inflammatoire, d'une part; avec le stade évolutif de la maladie et avec l'âge de l'animal, d'autre part.

Dans les *cas à évolution très rapide,* l'hyperplasie du tissu lymphoïde n'a pas eu le temps nécessaire d'atteindre le degré de développement suffisant pour effacer le dessin des sinus ganglionnaires. *L'hyperhémie* et *l'œdème,* qui prédominent dans ces cas, spécialement dans la région médullaire du ganglion, provoquent une distension énorme des mailles du tissu réticulaire par un liquide albumineux dans lequel nagent quelques rares éléments. Cette distension engendre de véritables lacunes et peut causer des déchirures, qui constituent des voies de communication artificielle entre les tissus et les cordons lymphatiques (fig. 9 et 10).

Au contraire, dans les *cas à évolution prolongée,* la distension du tissu ganglionnaire par l'œdème n'est plus si accentuée. La prolifération des éléments lymphoïdes et leur entassement dans les sinus, transforment le tableau décrit antérieurement, et nous

en présentent un autre où le réticule lymphoïde paraît très dense et les sinus lymphatiques peu perméables.

Les formations lymphoïdes de la paroi intestinale (follicules lymphatiques isolés et plaques de Peyer) manifestent la même réaction proliférative, caractérisée histologiquement par une augmentation de volume des follicules et par l'hyperplasie des centres germinatifs. On constate aussi l'apparition de nombreux foyers d'infiltration lymphoïde de nouvelle formation.

Les *petits ganglions* siégeant au niveau du hile de la *rate,* de la *surrénale,* du *rein,* des *glandes salivaires,* ou les *amas lymphocytaires* existant dans l'épaisseur des cloisons conjonctives de ces organes, montrent aussi une vive prolifération et ébauchent quelquefois la formation d'un centre germinatif.

La formation et l'évolution des foyers inflammatoires dans la poliomyélite. — Nous venons de voir que, dans les cas de poliomyélite à évolution rapide, les capillaires et le tissu nerveux des territoires inflammés sont envahis par de nombreux polynucléaires. Quoique la présence d'un grand nombre de polynucléaires dans les capillaires sanguins soit un fait d'ordre général qu'on peut constater à l'intérieur de tous les organes durant l'infection poliomyélitique, leur diapédèse ne s'observe que dans le névraxe, particulièrement dans la substance grise. La substance blanche est de beaucoup moins envahie par les polynucléaires. Il est tout naturel que la diapédèse polynucléaire, qui dépend entre autres du ralentissement ou de la stagnation du sang à l'intérieur des vaisseaux, soit plus forte dans les régions les plus hyperhémiées. Mais il y intervient aussi l'appel exercé sur les polynucléaires par le virus de la poliomyélite qui a une affinité spécifique pour les éléments du tissu nerveux, et l'état réfractaire des autres tissus envers le même virus. Ce dernier fait est très évident dans le foie. On constate, en effet, que dans cet organe les sinusoïdes sont très dilatés et contiennent de nombreux polynucléaires, sans qu'on puisse en rencontrer un seul dans le parenchyme hépatique. Le même phénomène s'observe aussi dans le rein où les capillaires, surtout ceux du glomérule, accusent une stase sanguine très accentuée et contiennent un grand nombre de polynucléaires, sans qu'on puisse constater leur présence à l'intérieur du parenchyme. Ces exemples, et d'autres encore, nous montrent clairement que la stase sanguine n'est pas le seul facteur qui explique la diapédèse polynucléaire et qu'il faut en faire intervenir encore d'autres facteurs, jouant

un rôle au moins tout aussi important, compris dans l'expression « d'affinité tissulaire spécifique », et dont la nature nous est inconnue.

Deux faits demeurent histologiquement acquis : la polynucléose sanguine et la diapédèse des polynucléaires dans la substance grise du système nerveux à la période initiale de l'infection.

Il existe pourtant un certain nombre d'organes où l'on peut constater aussi la présence des polynucléaires dans leur parenchyme. Ce sont les ganglions lymphatiques et la rate, auxquels on peut joindre aussi le tissu lymphoïde diffus de la muqueuse digestive.

En effet, les sinus lymphatiques du ganglion contiennent un grand nombre de polynucléaires qui peuvent passer en petit nombre dans le tissu lymphoïde voisin ; les sinus veineux et les cordons de Billroth de la rate en possèdent aussi; mais la présence des polynucléaires dans ces régions est due aux dispositions structurales de l'organe, ainsi qu'à la fonction phagocytaire de certains de ses éléments.

Les polynucléaires présents dans les mailles du tissu réticulaire de ces organes y sont arrivés passivement, tandis que, dans le tissu nerveux, ils pénètrent d'une manière active. Toutefois, nous tenons à faire remarquer qu'il existe, à l'intérieur de ces organes, des territoires (follicules lymphatiques du ganglion et corpuscules de Malpighi de la rate) où nous n'avons jamais pu constater la présence de polynucléaires à aucun stade de l'évolution de la maladie.

La diapédèse polynucléaire dans le système nerveux est très variable d'un animal à l'autre, selon les régions du névraxe. Elle est en rapport avec la présence en plus ou moins grande quantité du virus à ces niveaux, et avec la différence de résistance de chaque organisme en particulier.

Ayant, une fois, pénétré dans la substance grise du névraxe, les polynucléaires se dirigent vers les neurones infectés, pour lesquels ils ont une affinité particulière. Il existe des cas de poliomyélite où la substance grise de la moelle ne montre qu'une très discrète infiltration diffuse par des polynucléaires, qui se trouvent, au contraire, groupés en nombre important autour des neurones de la corne antérieure, constituant là de véritables foyers inflammatoires. Cet aspect est très caractéristique pour la phase initiale de la poliomyélite.

Les polynucléaires qui s'appliquent contre la surface des neu-

rones la recouvrant en partie ou en totalité, ou bien ceux qui y pénètrent, reproduisent exactement le contour de l'élément nerveux. Leur disposition forme un contraste très vif avec le tissu nerveux environnant, très pauvre en éléments inflammatoires.

Ces polynucléaires détruisent le neurone en le phagocytant. Leur nombre et la manière dont ils attaquent la cellule nerveuse sont extrêmement variables. Quelquefois, le neurone est envahi d'emblée par un grand nombre de polynucléaires; ils le détruisent sans laisser aucune trace de son cytoplasme. D'autres fois, les polynucléaires, en nombre beaucoup plus restreint, pénètrent successivement le corps du neurone en état de nécrose plus ou moins avancée, en y creusant des encoches ou des trous qui partagent finalement le corps cellulaire en plusieurs lambeaux. Quoi qu'il en soit, il résulte de l'examen des cas de poliomyélite à marche aiguë, où les phénomènes inflammatoires peuvent être surpris à leur début, que l'élément qui s'empare le premier de la cellule nerveuse est le polynucléaire.

Mais la destruction des neurones dans la poliomyélite ne s'effectue pas exclusivement par la phagocytose. Il y a des cas de poliomyélite où les neurones profondément touchés par le virus gardent leur forme, mais le cytoplasma est le siège de lésions toxiques très accentuées qui lui donnent un aspect homogène, nécrotique. Les corps de Nissl disparaissent; les procédés spécifiques ne réussissent plus à mettre en évidence le réseau neuro-fibrillaire; la membrane nucléaire ne se dessine plus autour du noyau à bords irréguliers; le noyau lui-même est amorphe et montre une basophilie très prononcée; à son intérieur, on aperçoit vaguement l'ombre d'un nucléole, d'une basophilie plus prononcée que la substance nucléaire. Ces cellules fortement altérées deviennent impropres à toute manifestation vitale; ce sont *des cellules en état de nécrose*. Leur volume et leur contour ne semblent pas avoir souffert de variations notables et leur noyau, malgré son état d'altération avancée, conserve son emplacement au centre du cytoplasme. Il semble que le processus nécrotique s'est produit si rapidement que la cellule nerveuse n'a pas eu le temps nécessaire de réagir contre cette atteinte brutale.

Dans d'autres cas de nécrose, le cytoplasme prend un aspect vacuolaire, s'étendant soit à une partie seulement, soit à l'ensemble du neurone. Le volume de ces vacuoles est extrêmement variable, de cellule à cellule, ou dans le corps d'une même cellule.

Les neurones en état de nécrose disparaissent progressivement.

Leur cytoplasma se colore de moins en moins et présente de petites granulations chromatiques irrégulières, provenant probablement de la désagrégation du noyau ou de son nucléole. Il arrive qu'à la fin de ce processus de fonte cellulaire, le neurone n'est plus représenté que par une ombre déchiquetée, pâle, à peine visible parmi les éléments qui l'entourent. Ces éléments, en pareil cas, semblent aussi ne pas avoir pu réagir contre l'infection. Le tissu nerveux, dans sa totalité, paraît être atteint si brutalement par le virus poliomyélitique que la réaction inflammatoire proprement dite n'ait pas eu le temps de se constituer. Quelquefois, les cellules névrogliques présentent également des lésions de nécrose. Les nombreux noyaux névrogliques à l'état de pycnose témoignent de l'existence de ce processus pathologique.

Ce sont là, en somme, les deux aspects sous lesquels peuvent se présenter le processus de destruction du neurone dans l'infection poliomyélitique : *a)* son envahissement d'emblée par les polynucléaires et la destruction consécutive par phagocytose ; *b)* la nécrose rapide et la disparition de la cellule par fonte progressive.

Dans un organisme simien, d'habitude, prédomine ou l'un ou l'autre de ces deux processus de destruction neuronale. Il n'est pourtant pas exceptionnel de rencontrer sur le même sujet les deux aspects mentionnés, siégeant chacun à différents étages du névraxe, ou associés dans le même territoire. La réaction inflammatoire, avec phénomènes de neurophagie, prédomine dans la majorité des cas de poliomyélite, tandis que les phénomènes nécrotiques sont moins fréquents.

Le polynucléaire étant le premier élément étranger qui envahit le tissu nerveux infecté par le virus de la poliomyélite, la réaction du tissu nerveux contre cette infection continue à se manifester par l'apparition d'un grand nombre de *corpuscules microgliques* pourvus d'une affinité presque spécifique pour le polynucléaire. La microglie réagit très précocement. C'est elle qui donne le signal de défense du système nerveux contre le virus poliomyélitique, en mobilisant ses contingents et les dirigeant en grand nombre vers les régions envahies.

La prolifération de la microglie et l'apparition de ses formes pathologiques sont des phénomènes constants à la période initiale de la poliomyélite. Ils sont tout à fait nets et intenses dans le cas où l'organisme est capable d'une forte réaction de défense; au contraire, ils sont faibles dans les formes hypervirulentes, où

la réaction de l'organisme est très diminuée ou même absente.

La microglie est le critérium qui sert à déceler la plus légère atteinte portée au système nerveux, son intensité réactionnelle allant de pair avec l'intensité des lésions du système nerveux. Elle réagit, mais à un moindre degré, même dans les régions du névraxe qui ne présentent pas de véritables foyers inflammatoires (fig. 16, 17, 18).

Si nous examinons *la réaction microgliale* et de la névroglie en général, dans la poliomyélite expérimentale, nous constatons les faits suivants :

La réaction est très intense *au point d'inoculation* du virus dans l'écorce cérébrale ; à ce niveau, elle prend une large part à la constitution d'un grand foyer d'inflammation. *Le centre de ce foyer,* dans les cas où l'inoculation a été faite profondément dans la substance nerveuse, forme une sorte de bouillie de débris cellulaires ou fibrillaires de toutes sortes se colorant à peine par les couleurs cytoplasmiques, et moins encore par celles nucléaires.

Cette matière nécrotique est formée, pour une large part, de débris tissulaires provenant de l'émulsion de la substance nerveuse inoculée, et partiellement d'éléments nerveux autochtones en état de dégénérescence. Seulement quelques rares cellules, sous forme de corpuscules granulo-graisseux, pénètrent au milieu de ces débris organiques, pour y remplir leur fonction phagocytaire.

Les vaisseaux de cette région résistent bien contre le processus de nécrose. Les fibres réticulo-conjonctives qui entourent les capillaires s'hypertrophient et se dissocient en s'effilochant. Les fibres « perforantes » qui forment des anastomoses entre les capillaires voisins, et se continuent avec les fibres des adventices, se trouvent dilacérées par l'œdème inflammatoire local, ainsi que par la distension mécanique produite par l'inoculation. Elles forment, dans l'ensemble, une sorte de charpente vasculo-fibreuse qui s'étend au milieu de la masse nécrotique centrale.

Le tissu nerveux qui constitue *la paroi* de cette zone centrale nécrotique, réagit en organisant une défense puissante. La prolifération cellulaire y est très abondante. Les éléments provenant de la circulation sanguine par diapédèse, et les cellules adventitielles, prennent aussi leur part à cette organisation défensive. Mais l'élément qui réagit avec prédominance à ce niveau, c'est *la microglie. Elle répond à l'appel par la mobilisation de ses éléments des territoires éloignés et par la prolifération sur place des éléments autochtones.* On y rencontre fréquemment des

noyaux en mitose provenant non seulement des éléments microgliques, mais aussi d'autres éléments présents en cette région, entre autres : fibroblastes, cellules névrogliques, histiocytes, etc.

La couche la plus interne de cette paroi est excessivement riche en corpuscules volumineux, plus ou moins globuleux, à cytoplasma vacuolaire, et à petit noyau aplati et excentrique. Ces éléments contiennent dans leurs vacuoles des débris de la désagrégation cellulaire centrale. Ils représentent, dans la majorité des cas, la transformation de la microglie en *corpuscules granulo-graisseux* (fig. 13, 14 et 15). D'autres corpuscules granuleux peuvent provenir des histiocytes ou des éléments sanguins phagocytaires. Toute la gamme des transformations que subit la microglie, depuis sa forme normale jusqu'à celle de corpuscule granulo-graisseux, se trouve représentée, en parcourant l'épaisseur de cette paroi, de la périphérie au centre (fig. 12).

Quant à *la macroglie*, elle présente des transformations profondes dans sa morphologie. La névroglie fibreuse, en particulier, devient très abondante et manifeste l'hyperplasie de ses prolongements et l'apparition sur leurs trajets des ondulations très serrées ou des formations en vrilles (fig. 16). Ses pieds vasculaires rugueux, épaissis et tortueux s'appuient sur l'adventice des capillaires en se confondant avec les fibres conjonctivo-réticulaires qui abondent autour d'eux.

L'infiltration cellulaire inflammatoire, qui constitue la paroi du foyer d'inoculation, se perd insensiblement dans la substance cérébrale environnante, qui s'en ressent à distance des modifications qui ont lieu au niveau du point d'inoculation.

Cette zone environnante appartient soit à l'écorce cérébrale, soit au centre ovale, et se distingue de la précédente par l'absence d'hyperplasie nette des éléments qui l'habitent et par une vascularisation moins riche. On y rencontre souvent des petits foyers inflammatoires microscopiques, la plupart ayant comme centre un capillaire sanguin, et caractérisés par un enchevêtrement de corpuscules microgliques très ramifiés (fig. 20). D'autres modifications morphologiques du soma et des prolongements de la microglie et de la macroglie habitant cette zone, ont un caractère diffus. C'est ainsi que *la microglie* y subit un épaississement des dendrites, accompagné de rétraction ou de terminaisons en boutons des petites épines qui recouvrent leurs ramifications; la base des dendrites est très élargie et le corps cellulaire lui-même présente une hypertrophie évidente (fig. 16, 17, 18). *La névroglie protoplasmique*, aussi très sensible au virus

poliomyélitique, montre des altérations étendues à un grand nombre de ses éléments. On remarque ainsi un léger gonflement du cytoplasma somatique et une diminution de son affinité tinctoriale pour les sels d'argent dans une étroite zone autour du noyau, qui donne l'impression d'un espace vide. Les dendrites semblent n'avoir aucune relation avec le noyau de la cellule auquel elles appartiennent. Elles se résolvent rapidement en une série de petites granulations argentophiles répandues dans la substance grise de l'écorce, en lui formant un fond nettement granulaire (fig. 150-155).

La névroglie fibreuse est aussi sujette à des transformations morphologiques multiples. On constate une tuméfaction du corps cellulaire, ainsi que l'épaississement variqueux des prolongements qui accusent une *dédifférenciation glio-fibrillaire* totale (fig. 159, 160). Les variations du calibre des dendrites aboutissent à leur fragmentation et à leur séparation du corps cellulaire gonflé. Ces fragments isolés se désagrègent en une série de mottes ou de granulations de volume variable et très argentophiles. Les pieds vasculaires des éléments névrogliques fibreux présentent aussi des épaississements nodulaires et des varicosités sur leur parcours (fig. 168, 169, 170).

Les images que nous reproduisons sur les microphotographies que nous annexons à ce travail (fig. 156-173), témoignent de la variabilité extrême des altérations subies par la névroglie fibreuse, appartenant à cette région, au cours de la poliomyélite expérimentale.

La microglie ne provoque pas seulement la formation de petits foyers inflammatoires autour du point d'inoculation et dans l'écorce de l'hémisphère correspondant; elle réagit d'une manière diffuse dans les divers territoires de l'*écorce cérébrale,* par des modifications morphologiques légères. Sous ce rapport, non seulement la microglie de l'hémisphère inoculé, mais aussi celle de l'hémisphère opposé, présente une légère hypertrophie du corps cellulaire et de ses prolongements, ainsi qu'une faible prolifération de ses éléments. De toutes les couches cellulaires du cortex, c'est la couche moléculaire qui est le siège d'une multiplication évidente de la microglie et d'une modification de sa morphologie. Les autres couches du cortex cérébral montrent une légère réaction diffuse de la microglie, plus accentuée autour des capillaires.

La substance blanche du cerveau présente, au contraire, une réaction microglique tellement faible, qu'elle peut passer inaper-

çue à un examen microscopique sommaire (hémisphère indemne surtout). Mais l'avidité plus grande pour les sels d'argent caractérisant la microglie de cette substance, indique déjà un changement dans l'état physico-chimique de son cytoplasma.

La microglie des centres gris de la base du cerveau, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe et de la moelle, montre également une réaction diffuse, en dehors des réactions en foyers, plus ou moins étendues, qu'on constate fréquemment dans ces segments du névraxe.

Généralement, c'est la microglie appliquée contre les vaisseaux sanguins (satellites périvasculaires) qui réagit la première (fig. 19). Ce fait vient à l'appui de l'hypothèse que le virus poliomyélitique est charrié et répandu dans le système nerveux, par l'intermédiaire de la circulation sanguine.

Quoique le virus envahit tout le système nerveux, il se localise de préférence dans certaines régions du névraxe, beaucoup plus que dans d'autres. Sous ce rapport, la poliomyélite expérimentale des singes, montre la même prédilection pour la moelle épinière que la poliomyélite spontanée de l'homme, malgré l'inoculation du virus directement dans le cerveau.

La moelle est le segment du névraxe qui présente constamment les localisations inflammatoires poliomyélitiques les plus fréquentes, les plus variées et les plus intenses. C'est ici que les foyers d'inflammation peuvent atteindre le plus grand développement.

Ces foyers sont extrêmement variables, en nombre, étendue et intensité. Parfois, ils sont très petits, discrètement répandus à certains étages de la moelle, séparés entre eux, par des segments médullaires indemnes de toute lésion microscopique en foyers, sauf une discrète réaction microglique diffuse plus accusée autour de l'épendyme.

Mais, dans la grande majorité des cas de poliomyélite expérimentale, les foyers inflammatoires sont abondamment disséminés dans toute la hauteur de la moelle. Ces foyers peuvent occuper toute la substance grise d'une corne antérieure ou des deux à la fois, quelquefois même des portions assez grandes de la zone intermédio-latérale de cette substance ou de la corne postérieure. La réaction inflammatoire, dans ces cas, est très forte, pouvant aller jusqu'à la destruction totale de la substance grise d'un segment entier de la moelle. Entre ces deux extrêmes, il existe tous les intermédiaires.

Le siège de prédilection de ces localisations inflammatoires

est le renflement cervical et lombaire de la moelle. Un autre segment du névraxe, qui présente aussi de fréquentes localisations inflammatoires, est le bulbe rachidien. Nous avons vu que la poliomyélite expérimentale cause des paralysies des membres accompagnées souvent de paralysies des nerfs craniens ou de troubles cardio-pulmonaires. Or, les examens microscopiques des coupes pratiquées au niveau du bulbe, de la protubérance et des pédoncules, nous montrent en vérité des lésions en foyers, répandues très variablement, suivant les cas, dans la substance grise de ces régions. L'existence de foyers inflammatoires dans la substance blanche du névraxe est une exception.

Nous désirons insister sur la réaction de la *substance gélatineuse périépendymaire* et *périventriculaire*, qui montre une réaction très précoce et constante dans cette infection expérimentale.

En effet, si nous examinons la substance gélatineuse périépendymaire aux différents stades de l'évolution de la poliomyélite, nous constatons qu'elle est constamment le siège d'une réaction inflammatoire caractérisée par un œdème très prononcé et par une invasion précoce de la microglie, modifiée dans sa morphologie.

Généralement, chez le singe normal, l'épithélium épendymaire est représenté par une seule couche de cellules cylindriques, ciliées, serrées les unes contre les autres, possédant un noyau clair, ovalaire, avec un nucléole bien visible. Les cellules se continuent, du côté du tissu nerveux de la moelle, par des prolongements protoplasmiques pourvus de glio-fibrilles. Cet épithélium couvre, sans aucune interruption, la cavité épendymaire, et apparaît sur les coupes transversales de la moelle comme un anneau cellulaire qui limite la cavité. La figure 27 représente l'épithélium épendymaire d'un singe normal; elle montre en même temps l'absence d'œdème de la substance gélatineuse voisine et sa pauvreté en éléments névrogliques. Le canal épendymaire lui-même est vide de tout contenu cellulaire.

Si nous considérons la région épendymaire d'un singe atteint de poliomyélite, nous voyons que la régularité de sa couche épithéliale est bouleversée.

Dans les phases initiales de la maladie, nous avons constaté avec la plus grande facilité une certaine irrégularité de l'épithéliome épendymaire. Ses cellules présentent la tendance à se disposer en deux étages comme si elles n'avaient plus d'espace suffisant pour s'étaler en surface (fig. 28, 29). On observe en

même temps une légère prolifération de la microglie périépendymaire, ainsi que l'apparition à l'intérieur du canal de l'épendyme d'un exsudat albumineux avec des éléments figurés, provenant en grande partie des cellules microgliques qui habitent la région périépendymaire.

Dans une communication antérieure, nous avons démontré la migration de la microglie à travers cet épithélium. Sur les préparations faites à cette occasion, nous avons pu surprendre fréquemment divers stades de la diapédèse microglique à travers l'épithélium épendymaire. Les microphotographies que nous annexons ici, attestent la réaction très précoce de la microglie autour du canal épendymaire, manifestée par l'hypertrophie de ses prolongements, par sa prolifération et par sa migration.

Sur les préparations colorées pour la microglie par des procédés spécifiques (del Rio Hortega), on peut suivre le corps protoplasmique de ces éléments poussant des pseudopodes vers la cavité épendymaire, à l'encontre des éléments qui se trouvent dans le canal; le noyau de la cellule glisse ensuite le long de ces pseudopodes protoplasmiques, arrivés déjà dans la cavité, la cellule gardant toutefois le contact avec le tissu nerveux par un autre de ses multiples prolongements protoplasmiques. Sur les mêmes préparations, on peut constater la présence, dans la cavité épendymaire, de cellules dont le protoplasma somatique montre la même affinité pour les sels d'argent que celle du protoplasma de la microglie qui siège en plein tissu médullaire. Ces éléments présentent des contours irréguliers et contiennent des vacuoles qui renferment des restes nucléaires; ils représentent des cellules microgliques tombées dans la cavité, ayant perdu toute relation avec le tissu nerveux de la moelle. Leur corps n'étant plus soumis à des pressions, reprend la forme sphérique ou ovalaire, qui ressemble à un mononucléaire du liquide céphalo-rachidien, type méso-lymphocyte.

Bien loin d'être une rareté, la migration de la microglie dans la cavité épendymaire constitue un phénomène constant dans la poliomyélite. Son intensité peut varier dans de très larges limites, selon les cas, étant particulièrement favorisée par la dislocation que subit l'épithélium épendymaire à la suite des processus inflammatoires de cette région. Si nous regardons les images représentées par les figures 30 et 31, nous pouvons nous rendre compte de la façon dont l'épithélium épendymaire arrive à cette dislocation. Dans une première phase, qui coïncide avec la période initiale de la maladie, l'épithélium commence à pro-

liférer. Les cellules, ne pouvant plus s'étaler en surface, commencent à chevaucher les unes sur les autres, paraissant se disposer en deux étages à cause des noyaux qui ont été poussés vers l'intérieur de la moelle; mais, en réalité, chacune d'elles garde le contact avec le canal par un prolongement protoplasmique qui s'insinue parmi les autres cellules qui restent au premier plan. Cet aspect se modifie avec le progrès du processus inflammatoire. Les cellules épithéliales s'écartent par suite de la distension œdémateuse qui s'installe avec une prédilection marquée dans cette région. Les rapports de contiguïté des cellules épendymaires se détruisent ainsi et la barrière épithéliale présente de vraies solutions de continuité, qui sont autant de porte d'entrée, pour les éléments migrateurs de la substance grise, dans l'intérieur du canal. En même temps, la disposition en deux étages des noyaux de l'épithélium épendymaire s'accentue de plus en plus et se complique avec l'apparition des éléments migrateurs sanguins ou microgliques qui s'en interposent (fig. 32, 33 et 34). Toutefois, on peut nettement apercevoir que les noyaux qui occupent le second plan de cet épithélium gardent une orientation nettement radiaire par rapport avec le canal, c'est-à-dire qu'ils ont leur grand axe disposé perpendiculairement à l'axe du canal (semblables à ceux du premier plan).

L'abondante infiltration cellulaire de cette région dans la poliomyélite peut rendre difficile la distinction entre les noyaux appartenant à l'épithélium et ceux provenant du tissu inflammé (polynucléaires, monocytes, microglie, névroglie, histiocytes, etc.).

Pourtant, si on tient compte de la forme, plus ou moins régulièrement ovalaire, des noyaux épithéliaux et de leur orientation, on peut facilement les différencier de tous ceux au milieu desquels ils se trouvent.

En regardant attentivement la figure 28, qui représente une coupe de la région épendymaire d'une moelle au stade initial de la poliomyélite, préparation obtenue par des méthodes habituelles (Bouin, hématoxyline-éosine), nous constatons que la substance grise médullaire qui avoisine directement l'épithélium épendymaire est parcourue par des stries à peine visibles, qui correspondent aux prolongements glio-fibrillaires hypertrophiés des cellules épendymaires. Si nous la comparons à la figure 27, qui représente l'épithélium épendymaire d'une moelle normale, nous voyons que la striation radiaire de la substance grise péri-épendymaire n'est plus apparente. La comparaison de ces deux figures peut nous faire remarquer aussi que les cellules de l'épithélium

épendymaire de la figure 28 sont un peu plus hautes que normalement et que leurs noyaux ont une tendance manifeste à se déplacer vers la substance gélatineuse périépendymaire. Il semble que ces noyaux, qui représentent en somme des cellules épendymaires de nouvelle formation, cherchent à se loger dans les espaces étroits existant entre les prolongements fibrillaires des autres cellules épendymaires, qui sont régulièrement dirigées en sens radiaire.

Cette migration des cellules épithéliales épendymaires, vers l'intérieur de la moelle suivant le chemin des espaces interfibrillaires, n'est que la reproduction expérimentale d'un phénomène général, d'après lequel les éléments cellulaires différenciés dans une certaine direction morphologique et physiologique, cherchent à revenir à leur état indifférencié de la période embryonnaire, lorsqu'ils sont sous l'influence d'une irritation pathologique. Les cellules épendymaires, en multiplication à la suite de l'irritation produite par le virus poliomyélitique, prouvent suffisamment cette tendance à la migration vers l'intérieur de la moelle, de même que les cellules de l'épendyme embryonnaire, qui glissent vers la périphérie de la moelle, tout en gardant contact avec le canal central par un de leurs prolongements; bien plus tard, ces cellules perdant leurs liaisons avec la surface médullaire, se transforment en cellules névrogliques. Or, dans la poliomyélite, les cellules épendymaires de la moelle adulte font preuve de la même tendance à la prolifération et à la migration, vers l'intérieur de la substance médullaire, que les cellules de l'épendyme embryonnaire. Ces considérations sont de nature à nous faire croire dans la possibilité, pour ces cellules qui quittent leur emplacement normal et s'adaptent à d'autres contingences nouvelles, de se transformer en cellules névrogliques proprement dites, et de continuer à siéger en plein tissu médullaire même lorsque le processus d'irritation disparaît, une fois la maladie guérie. Il est très probable qu'à ce moment, l'épithélium de la cavité épendymaire reconstitue la barrière épithéliale telle qu'elle était à l'état normal.

Ce que nous venons de dire pour l'épithélium qui borde le canal épendymaire de la moelle s'applique aussi, d'une manière générale, pour tout épithélium qui couvre les cavités du névraxe. Lorsque la substance nerveuse sur laquelle repose cet épithélium est le siège d'un processus irritatif causé par le virus poliomyélitique, il se passe à son niveau les mêmes phénomènes que nous venons de décrire à propos de l'épendyme, avec la seule diffé-

rence en ce qui concerne le degré d'intensité et d'étendue des lésions, généralement moindres. L'épithélium qui couvre le 4e ventricule et les ventricules du cerveau présente fréquemment, sur des portions limitées, des transformations pareilles à celles qu'éprouve l'épithélium qui couvre le canal central de la moelle. Celui-ci offre, en plus, l'avantage de se prêter plus facilement à l'étude histo-pathologique et d'offrir des images d'ensemble tout à fait nettes et très instructives.

*
**

La localisation de prédilection des foyers inflammatoires dans la poliomyélite est la *substance grise des cornes antérieures* de la moelle épinière.

Nous avons constaté antérieurement, que le système nerveux est le seul où les polynucléaires sortent des capillaires par diapédèse et envahissent le tissu propre de l'organe, en se localisant sur ses éléments nobles ou dans leurs interstices, pour former des foyers inflammatoires. Il n'est pas rare que les polynucléaires pénètrent dans le tissu nerveux à la suite d'une rupture vasculaire, provoquant aussi une petite hémorragie microscopique. Le facteur essentiel, qui détermine la production de la diapédèse polynucléaire dans certaines régions du système nerveux spécialement, c'est certainement la présence du virus en plus grande quantité qu'ailleurs, et ce sont les cellules nerveuses atteintes par le virus qui exercent un pouvoir d'attraction sur les polynucléaires. La preuve en est la rareté des foyers inflammatoires dans la substance blanche du système nerveux, et l'absence de diapédèse polynucléaire dans le parenchyme des autres organes, malgré l'abondance de ces éléments dans les capillaires qui les irriguent.

Cette localisation du virus est supposée avoir lieu dans les éléments prenant part aux fonctions motrices les plus usitées, comme ceux de la région cervicale et lombaire de la moelle, dont les neurones sont soumis à une activité plus intense que les autres. A cause de cette activité, presque continuelle, ils sont en état de moindre résistance aux infections.

Sur des préparations histologiques provenant des cas de poliomyélite au stade initial, nous voyons souvent des capillaires contenant de nombreux polynucléaires disposés à la file, sur une grande étendue de leur lumière. D'autres capillaires sont recouverts sur la face extérieure de leurs parois d'un grand nombre

de polynucléaires qui occupent l'espace vide périvasculaire, œdématié. Autour des vaisseaux d'un calibre plus grand, comme les vaisseaux juxta-épendymaires ou les vaisseaux du sillon antérieur de la moelle, qui possèdent en même temps une riche enveloppe périvasculaire, ce sont encore les polynucléaires qui constituent une grande partie du nombre total des éléments entourant ces vaisseaux.

La diapédèse des polynucléaires peut se présenter sous deux aspects différents : ou bien elle se produit discrètement, laissant arriver peu à peu au sein du tissu nerveux un faible nombre d'éléments qui se dispersent au fur et à mesure de leur arrivée, ou bien, au contraire, elle est très intense et se manifeste par un grand amas de polynucléaires constituant par son abondance un véritable foyer inflammatoire. Le phénomène de diapédèse polynucléaire se produit tout le long des vaisseaux et des capillaires en particulier, variant d'intensité et d'aspect d'un endroit à l'autre.

Dans certains cas, l'apparition des polynucléaires dans le tissu nerveux semble précéder la réaction de la microglie ; dans d'autres, plus nombreux, elle est presque concomitante et domine le tableau cellulaire. Dans beaucoup de cas de poliomyélite, l'envahissement du tissu nerveux par les polynucléaires se produit d'une manière si brusque que les cellules microgliques n'ont pas le temps nécessaire pour pouvoir réagir contre l'infection avec la même intensité que les polynucléaires. Dans de pareilles circonstances, la microglie est encore en nombre très réduit en comparaison avec celui des polynucléaires, et, en même temps, elle présente peu de modifications morphologiques de son protoplasma somatique et de ses prolongements. En ce qui concerne la macroglie, elle paraît normale. Seule la présence d'un grand nombre de polynucléaires, isolés ou groupés, atteste l'envahissement du tissu nerveux par l'agent infectieux. Plus tard, après l'apparition des polynucléaires, on remarque en plein tissu nerveux la présence de noyaux très allongés *(en bâtonnets)*, semblables aux noyaux des fibres musculaires lisses, présentant des courbures ou des sinuosités multiples et variées (fig. 44, 45). L'apparition de ces noyaux très allongés existe seulement tout à fait au début de l'invasion des polynucléaires, et on remarque alors une orientation de leur grand axe dans la direction des polynucléaires. Les formes allongées des noyaux de la microglie au stade incipient de l'infection sont l'indice des mouvements de translation que ces éléments exécutent. La migration microglique

explique son abondance dans certains endroits, tout à fait au début des processus pathologiques. C'est alors que la microglie, surprise par l'invasion brusque des polynucléaires, cherche à se déplacer vers eux, le plus rapidement possible. Il s'ensuit, à ce moment, une mobilisation des éléments microgliques des territoires indemnes vers les territoires envahis par l'infection.

Ces faits semblent démontrer que la présence, dans un point quelconque du tissu nerveux, d'un grand nombre d'éléments microgliques, au premier stade de la maladie, est due premièrement au phénomène de migration de la microglie, et secondairement à sa multiplication *in situ*; contrairement à l'opinion des auteurs qui sont d'avis que le grand nombre de cellules microgliques au début des processus lésionnels est dû presque exclusivement à leur multiplication répétée, *in situ*, le phénomène de migration étant extrêmement réduit et négligeable en espèce.

Les préparations faites avec des procédés spéciaux, montrent que lorsque la microglie est en pleine course vers les polynucléaires, il survient des modifications morphologiques de ses prolongements protoplasmiques, caractérisés par l'allongement exagéré de certains prolongements dans une direction, au détriment d'autres prolongements, opposés, qui se rétractent et diminuent. Cela exprime une sorte de tropisme des ramifications de la microglie vers les régions invadées par des polynucléaires. La direction de cette polarisation ou tropisme correspond à la direction dans laquelle se fait l'allongement du noyau (qui est toujours dans le sens du déplacement cellulaire).

Del Rio Hortega, dans le rapport fait en 1930 à l'occasion de la Réunion neurologique annuelle de Paris, insiste sur ce fait qu'au début la microglie répond aux sollicitations pathologiques par ses éléments situés autour du foyer inflammatoire, et par l'appel qu'elle fait aux éléments plus éloignés qui, grâce à leur capacité migratrice, avancent au moyen de mouvements amiboïdes et stéréotropiques, et bien plus tard seulement, l'augmentation du nombre de ces éléments se fait par multiplication.

Certains auteurs nient la possibilité de la microglie de migrer rapidement à grandes distances, malgré l'épreuve expérimentale de Hortega (1919), Alberca (1926), Hortega et Penfield (1927), etc., démontrant jusqu'à l'évidence cette propriété migratrice de la microglie qui n'est égalée par aucun autre élément du tissu nerveux. Or, les images microscopiques des régions de la moelle au stade incipient de l'infection, contenant des noyaux allongés (en

bâtonnets), montrent que la microglie, à ce moment, se déplace à grande distance avec une vitesse remarquable.

Une des formes de la microglie, qu'on rencontre aussi fréquemment dans la période initiale de la poliomyélite, est la *forme laminaire*. Elle s'observe avec prédilection autour des vaisseaux et, plus rarement, au contact des cellules nerveuses. Ces cellules aplaties (satellites vasculaires) quittent rapidement la paroi adventitielle à laquelle elles sont attachées et pénètrent dans le tissu nerveux à la rencontre des éléments qui doivent être phagocytés. Plus tard, elles subissent des modifications morphologiques tellement grandes, qu'on ne peut plus reconnaître leur origine périvasculaire, très visible au commencement du processus inflammatoire. Les figures 47 et 48 représentent la microglie laminaire, détachée de la paroi vasculaire, et allant au-devant des polynucléaires qui se trouvent à proximité. La figure 46 représente aussi la forme laminaire d'une cellule microglique collée contre les prolongements d'une cellule motrice de la corne antérieure de la moelle.

Somme toute, la première manifestation du processus histopathologique poliomyélitique consiste dans une invasion de certains territoires du tissu nerveux par des polynucléaires sortis des vaisseaux par diapédèse. Le signal d'alarme que donne le tissu, surpris par cette invasion, aussi brusque que l'apparition des phénomènes cliniques (paralysie du matin de West), se traduit par la mobilisation des corpuscules microgliques des régions éloignées vers les territoires envahis déjà par les polynucléaires, en vue de les capturer et les détruire.

Cette première phase du processus inflammatoire est caractérisée par la présence d'un grand nombre de corpuscules microgliques à noyaux en bâtonnets, et d'autres corpuscules aplatis, à forme laminaire.

La neurophagie. — Les polynucléaires une fois arrivés dans le tissu nerveux, manifestent une affinité élective pour les cellules nerveuses malades et se dirigent vers elles, avec une rapidité qui dépasse celle de la microglie en migration. C'est pour cela que nous les retrouvons sitôt après leur sortie des vaisseaux, autour de certaines cellules nerveuses qu'elles envahissent après. Il suffit de rappeler à ce propos qu'il existe : d'une part, à proximité des foyers inflammatoires, des neurones épargnés par l'attaque des polynucléaires avoisinant d'autres neurones qui en sont envahis, et d'autre part, des neurones très éloignés des foyers d'inflam-

mation qui sont envahis totalement par les polynucléaires et qui siègent à côté d'autres complètement intacts. Entre ces deux modalités extrêmes, tous les intermédiaires sont possibles ; la variation en est infinie.

Les polynucléaires, groupés sur de la cellule nerveuse qui se trouve au milieu d'un tissu qui présente une réaction inflammatoire, plus ou moins prononcée, constituent un *groupement neurophagique.*

Les figures 50, 51, 52, 53 et 54, représentent des groupements cellulaires neurophagiques qui appartiennent au premier stade de l'infection. Ils sont constitués presque exclusivement par des polynucléaires qui ont détruit entièrement le corps du neurone. Ces groupements sont nettement isolés au sein du tissu de la substance grise par un étroit espace vide, dans lequel on trouve quelques rares polynucléaires ou des corpuscules microgliques en train d'aborder le groupement neurophagique formé par les polynucléaires.

Au contraire, les figures 57, 58 et 59, représentent des polynucléaires en nombre beaucoup plus réduit, qui pénètrent à l'intérieur du neurone, en digérant son protoplasma par le ferment protéolytique qu'ils contiennent et y creusant des vacuoles.

Tandis que les limites des foyers polynucléaires périvasculaires se perdent insensiblement dans le tissu nerveux circumvoisin (fig. 3 *bis*), les foyers neurophagiques possèdent au contraire une limite précise qui les sépare nettement du tissu nerveux environnant (fig. 51-56). Cette limite est mise en évidence soit par le contraste brusque qui existe entre l'abondance des éléments du foyer et la pénurie des éléments inflammatoires adjacents, ou encore mieux par un espace vide qui se forme autour du groupe cellulaire neurophagique (œdème périneuronal) (fig. 51-56). Font exception à cela seulement les foyers neurophagiques qui siègent dans les zones d'inflammation périvasculaires ; ces derniers foyers ne peuvent être distingués que très difficilement du tissu inflammatoire au milieu duquel ils plongent.

Dans la plupart des cas de poliomyélite expérimentale, la microglie n'attaque la cellule nerveuse que lorsque celle-ci est envahie au préalable par les polynucléaires.

Il existe pourtant des cas où la cellule nerveuse semble avoir été si rapidement et si totalement envahie par le virus que les polynucléaires n'ont pas eu le temps d'y arriver. Dans ces cas, on constate la présence exclusive des éléments appartenant à la

microglie en train d'envahir le cadavre du neurone (fig. 60-65).

La destruction, *simplement par la microglie,* des cellules nerveuses arrivées déjà à l'état de nécrose, se rencontre beaucoup plus rarement, soit à cause du fait que le virus porte atteinte aux propriétés physiologiques de la microglie en même temps qu'à la vitalité des neurones, soit du fait que la microglie manifeste sa fonction phagocytaire avec plus d'intensité pour les polynucléaires que pour les cellules nerveuses nécrosées.

Cette remarque concorde avec celle faite par del Rio Hortega, dans son rapport à la Réunion neurologique de Paris en 1930, lorsqu'il envisage les altérations de la microglie, disant que « les modifications en sont rares dans les processus toxiques, *s'ils ne sont pas très intenses et prolongés* ».

Or, les lésions cellulaires dont nous parlons correspondent au type de nécrose cellulaire toxique, qui est une nécrose en masse de tout le cytoplasme. Dans ces cas, tout se passe comme si la cellule nerveuse était restée « figée » dans l'attitude où elle a été surprise par le facteur toxique. Son cytoplasma devient ensuite le siège des transformations qui conduisent rapidement à sa désagrégation complète, et finalement disparaît par résorption lente et totale, sans réaction notable de la part des cellules satellites.

Un fait qui vient à l'appui de notre opinion que la microglie manifeste une plus faible affinité pour le cytoplasma de la cellule nerveuse en voie de nécrose, que pour les polynucléaires, est l'absence d'agglomération des corpuscules microgliques au niveau des dilatations axoniques manquant de vitalité, qui disparaissent par résorption lente. On ne voit jamais autour de ces dilatations protoplasmiques, qui peuvent atteindre quelquefois des dimensions comparables à celles de la cellule nerveuse, une réaction microglique particulière. Non seulement la microglie, mais les polynucléaires aussi n'en témoignent aucune affinité pour ces formations vouées à la désagrégation et ne constituent pas des foyers phagocytaires à leur niveau, même si elles siègent en plein foyer inflammatoire.

Nous croyons que le phénomène qui détermine la fixation des polynucléaires sur le corps cellulaire seulement, consiste dans la localisation du virus sur cette partie du neurone. Le même fait peut expliquer l'absence de localisation de l'infection dans la substance blanche.

D'autres phénomènes qui surviennent pendant le développe-

ment du processus inflammatoire dans la poliomyélite ne sont pas encore expliqués avec précision.

On se demande ainsi comment concilier la présence des polynucléaires autour des neurones, avec l'absence de réaction de la part des cellules microgliques satellites neuronales ?

Si la microglie est le gardien qui veille à ce que l'intégrité des neurones et du tissu nerveux en général ne soit pas touchée, et si c'est elle qui donne le signal d'alarme lorsque celui-ci est atteint par des facteurs nocifs, on se demande pourquoi, dans ces cas, elle n'a pas essayé d'empêcher que la cellule nerveuse soit exposée à l'attaque brutale du virus et des polynucléaires, en constituant autour d'elle une sorte de barrière infranchissable ?

Les tableaux représentés dans les figures 49-59 sont difficiles à interpréter. Comment a-t-il été possible le passage d'un si grand nombre de polynucléaires vers la cellule nerveuse, sans que les cellules satellites (microgliques ou autres) aient présenté la moindre réaction — numérique ou morphologique — qui puisse nous attester une activité réactionnelle? Le contraste entre le phénomène de phagocytose et l'absence de réaction de la part des éléments satellites neuronaux est assez impressionnant.

On pourrait pourtant trouver une explication plausible dans la migration extrêmement rapide des polynucléaires vers les neurones malades avant que la réaction microglique ait eu le temps de se produire, elle étant, dans la majorité des cas, secondaire.

La première phase du processus de neurophagie, dans la grande majorité des cas, est accomplie par les polynucléaires.

Le nombre des polynucléaires neurophages est extrêmement variable ; s'il est très grand (fig. 51-56), la surface du neurone en est entièrement recouverte et son corps détruit très rapidement; si, au contraire, ce nombre est très réduit (fig. 57-59), les polynucléaires pénètrent isolément à l'intérieur du cytoplasma neuronal en y creusant des encoches ou des tunnels qui réduisent le corps du neurone en fragments.

Dans le premier cas, les polynucléaires sont serrés autour du corps de la cellule nerveuse, formant un véritable conglomérat cellulaire (fig. 55).

Ces leucocytes polynucléaires adhèrent entre eux, ayant un support commun, le cytoplasme du neurone, et conservent cette adhésion, encore quelque temps après la disparition de celui-ci. Il se produit, alors, des modifications dans les éléments autoch-

tones, satellites de la cellule nerveuse, qui sont arrivés là par migration.

Les corpuscules microgliques satellites du neurone, et ceux que le processus inflammatoire a attirés autour du groupe neurophagique, pénètrent à l'intérieur du bloc formé par les polynucléaires, le disloquant et détruisant les polynucléaires par phagocytose.

Cette pénétration s'effectue très rapidement. A peine les polynucléaires sont arrivés au niveau de la cellule nerveuse, que la microglie a fait déjà son apparition au même endroit. Les choses se passent avec une telle rapidité que c'est un fait exceptionnellement rare de surprendre sur les préparations histologiques un groupe neurophagique formé exclusivement par des polynucléaires. Ce qui nous autorise à penser que l'apparition des polynucléaires précède celle de la microglie, c'est que l'examen minutieux des préparations nous révèle dans les groupes cellulaires neurophagiques, au début de la maladie, la présence d'une grande abondance de polynucléaires à côté de quelques rares corpuscules microgliques, et qu'à mesure que le nombre de ces derniers augmente, les polynucléaires dégénèrent et disparaissent en très peu de temps.

Les préparations colorées avec l'hématoxyline ferrique, bleu de méthylène, bleu de toluidine, Giemsa, etc., se prêtent bien à cette constatation parce qu'elles mettent en évidence le noyau avec une clarté remarquable. On distingue ainsi sur ces préparations une grande abondance de noyaux caractéristiques des polynucléaires et seulement un ou deux petits noyaux polymorphes, qui appartiennent à la microglie en pleine activité (noyaux allongés incurvés, triangulaires en V et C, S, ou avec incisures et lobulations multiples). Au fur et à mesure que le nombre des polynucléaires baisse, on remarque une augmentation du nombre des noyaux polymorphes microgliques. Cette augmentation coïncide avec une accentuation des phénomènes dégénératifs des noyaux des polynucléaires, qui entrent en caryorrhexis et en caryolyse. Les procédés de coloration spécifique de la microglie nous montrent que ces détritus nucléaires ou même le noyau en pycnose tout entier, sont logés dans les vacuoles protoplasmiques des prolongements de la microglie, transformés en véritables pseudopodes. Sous cet aspect, la microglie se rapproche de la phase amiboïde embryonnaire.

Le processus de destruction des noyaux des polynucléaires au niveau des groupes neurophagiques se passe simultanément avec

la destruction des polynucléaires répandus d'une manière diffuse dans la substance grise du tissu nerveux. Il est probable que ce phénomène correspond à une réaction générale de tout l'organisme, peut-être à la formation d'anticorps spécifiques dans les humeurs baignant les tissus.

Tandis que le groupement neurophagique, constitué presque exclusivement par des polynucléaires, représentait un bloc cellulaire indissoluble, dès que le nombre des noyaux microgliques prédomine, cette masse cellulaire neurophagique unique commence à se diviser en plusieurs petits fragments irréguliers, séparés par des fissures étroites. Chaque fragment est constitué par plusieurs cellules microgliques ayant phagocyté les débris des polynucléaires. Finalement, ces petits fragments ne contiennent plus que des cellules de microglie isolées, agissant chacune pour son propre compte au nettoyage du foyer neurophagique. A ce stade, à la place de l'ancien bloc neurophagique, il ne reste plus que des éléments dissociés, globuleux et d'aspect vacuolaire, représentant chacun une cellule de microglie revenue à la phase embryonnaire, amiboïde. Ces corpuscules microgliques globuleux, qui ont une forme plus ou moins arrondie, sans lobulations, qui contiennent un petit noyau excentrique et un grand nombre de petites vacuoles, représentent *les corpuscules granulo-graisseux* (fig. 68-77 et 13-15).

Si nous examinons une préparation microscopique provenant d'un Hamadryas, dont les neurones moteurs médullaires sont très riches en pigment jaune, nous voyons que les polynucléaires de même que les corpuscules microgliques qui ont pris part au processus neurophagique sont remplis de pigment. Ce fait possède la valeur d'une preuve expérimentale, la substance pigmentaire du neurone jouant le rôle de colorant indicateur des propriétés physiologiques, ainsi que de l'évolution de l'élément phagocytaire par excellence qu'est la microglie.

Les corpuscules granulo-graisseux qui remplacent le neurone détruit, quoique séparés entre eux, demeurent d'abord groupés étroitement dans l'espace que leur offre le neurone disparu (fig. 68). Mais au fur et à mesure que le processus de digestion intra-cellulaire des produits phagocytés s'accomplit, ils se dispersent et se disposent avec préférence contre les bords de cet espace (fig. 69-74); quelques-uns cherchent même à pénétrer dans la substance nerveuse limitrophe (fig. 72, 73, 75 et 76). Le nombre des corpuscules granuleux diminuant progressivement, cette cavité se vide peu à peu et finalement elle apparaît sous la

forme d'un espace creux contenant quelques rares éléments collés contre sa paroi (fig. 75 et 76).

Il est vrai que la plupart des corpuscules granulo-graisseux proviennent des cellule microgliales, mais il est certain aussi que les éléments histiocytaires siégeant dans l'adventice des capillaires sanguins qui irriguent la substance nerveuse (les cellules adventitielles de Marchand), contribuent, eux aussi, à augmenter leur nombre. Si, au commencement du processus inflammatoire, on peut distinguer nettement ces deux éléments — la microglie et l'histiocyte — par leurs caractères morphologiques différents, on ne peut plus discerner leur origine lorsqu'ils sont arrivés à se transformer en corpuscules granulo-graisseux (macrophages). D'ailleurs, il est impossible d'admettre que les histiocytes restent inactifs dans l'inflammation du tissu nerveux.

Ce que nous venons de dire relativement aux corpuscules granulo-graisseux peut s'appliquer aussi, d'une manière générale, aux divers processus histo-pathologiques du tissu nerveux au cours de la poliomyélite; je veux dire que l'élément migrateur par excellence du tissu conjonctif — l'histiocyte — se trouve mélangé dans ces circonstances aux autres éléments réactionnels, propres aux tissus nerveux.

Un autre élément satellite du neurone, qui subit certaines transformations au cours de ce processus, est *l'oligodendroglie*. Sur des préparations histologiques colorées par les méthodes usuelles, cet élément est figuré simplement par un noyau régulièrement arrondi, de volume plus grand que celui de la microglie et contenant de fines granulations chromatiques. Son cytoplasma est très pauvre et trop fragile au contact des liquides fixateurs pour pouvoir être mis nettement en évidence. Les noyaux de l'oligodendroglie peuvent être très facilement confondus avec ceux de certains petits éléments de la macroglie, fait remarqué déjà entre autres par Roussy, Lhermitte et Oberling, dans le rapport présenté à la Réunion neurologique annuelle de Paris en 1930.

Pour nous rendre compte de la façon dont ces éléments se comportent durant l'évolution du processus neurophagique, il faut choisir des préparations qui présentent des foyers neurophagiques répandus au sein d'un tissu nerveux montrant une réaction inflammatoire discrète, car les modifications profondes et l'énorme prolifération cellulaire qui caractérise les grandes zones inflammatoires du tissu nerveux nous empêcheraient de distinguer clairement les groupes auxquels appartient chaque

élément et, à plus forte raison, de poursuivre l'évolution de ces éléments. Ces dernières régions ne se prêtent pas à l'étude cytologique que nous voudrions faire. Dans notre description, nous nous rapportons donc uniquement aux groupes neurophagiques, isolés au milieu d'un tissu nerveux à réaction inflammatoire diffuse minime. Ces groupes cellulaires neurophagiques se distinguent nettement du tissu nerveux environnant par le contraste existant entre le nombre et la densité des éléments qui les composent. Quelquefois, cette différence est accentuée par l'existence entre eux d'un espace vide très étroit. Sur de pareilles préparations, on peut suivre facilement les modifications que subissent toutes les cellules névrogliques entourant le groupe cellulaire neurophagique, et spécialement les cellules satellites neuronales.

Nous avons déjà vu antérieurement qu'une partie de ces éléments satellites — les cellules microgliques — ont quitté la zone périneuronale et ont pénétré à l'intérieur du groupe neurophagique prenant une part très active au processus de phagocytose. Cette migration expliquerait le nombre réduit de corpuscules microgliques qu'on constate à ce moment dans le voisinage de ces groupes cellulaires d'une si vive activité (fig. 50-70).

Les grands noyaux à forme arrondie ou légèrement ovalaire, qu'on trouve dans la zone périneuronale, appartiennent aux cellules névrogliques satellites du neurone, c'est-à-dire soit à l'oligodendroglie, soit à la névroglie protoplasmique ou fibreuse.

Une première constatation s'impose : c'est que le nombre, ainsi que la forme de ces éléments, ne montrent pas de changements notables durant le développement du processus initial de la neurophagie. Cela prouverait qu'ils ne prennent aucune part active à ce processus, et que la neurophagie, au moins dans sa première phase, s'accomplit sans eux.

L'application des procédés spécifiques pour la mise en évidence de ces éléments satellites nous fournit quelques renseignements relatifs à leurs transformations morphologiques, et ouvrent un vague aperçu sur le rôle physiologique qu'ils jouent à un certain moment de la neurophagie. Sur des préparations obtenues avec imprégnation argentique (Hortega), l'examen des groupes neurophagiques nous montre quelques rares cellules globuleuses, à protoplasma vacuolaire ou remplies de diverses inclusions argentophiles, possédant un grand noyau régulièrement arrondi. Les microphotographies que nous reproduisons semblent attester ce fait : la figure 78 représente une cellule de cette espèce à la partie inférieure du groupe neurophagique ; la

figure 79 en reproduit une autre, à gauche d'un groupe semblable; on constate également deux pareilles cellules aux deux extrémités du groupe neurophagique reproduit dans la figure 80, et deux autres dans la figure 81.

Ces microphotographies nous montrent clairement que les cellules en question gardent leur contact avec le tissu nerveux de la substance grise par une de leur extrémité, tandis que, par l'autre, elles viennent en contact avec le groupe cellulaire neurophagique.

Les images que nous reproduisons dans les figures 82-89 paraissent démontrer aussi l'existence de cette forme cellulaire.

Si la mise en évidence du noyau dans quelques-unes de nos microphotographies n'est pas suffisamment claire et nette, cela est dû à notre essai d'obtenir en même temps, sur le même cliché, la forme du noyau et la limite cytoplasmique qui sont sur des plans différents ; en conséquence, nous avons été forcés de déplacer la mise au point et de diminuer la netteté de l'image nucléaire pour obtenir, en même temps, un pâle contour du cytoplasma dans un plan intermédiaire.

Ces grands noyaux réguliers et arrondis appartiennent-ils à la microglie ? S'il en était ainsi, la différence entre les noyaux de ces corpuscules microgliques siégeant à la périphérie du bloc neurophagique au contact du tissu nerveux, et les noyaux des autres corpuscules microgliques situés au centre du bloc neurophagique, très différents morphologiquement, demeurerait inexplicable.

En outre, il existe, à proximité de ces grands noyaux, d'autres appartenant avec certitude à la microglie, qui ressemblent aux autres noyaux microgliques du groupement neurophagique. Ils diffèrent cependant des premiers, quoiqu'ils habitent le même milieu, et sont soumis aux mêmes conditions de vie. Entre ces deux formes de noyaux, il n'existe aucune forme intermédiaire qui pourrait suggérer l'idée d'une transition de l'une vers l'autre. Pour tous ces motifs, nous croyons que les grands noyaux arrondis appartiennent à une espèce cellulaire, différente de la microglie.

En effet, comment pourrait-on justifier la conservation de la forme de ces grands noyaux, lorsque tous les autres (microgliques), — tant ceux qui prennent part à la formation du groupe neurophagique, que ceux qui siègent en pleine substance grise, — en diffèrent si fortement par leur petitesse et par leur polymorphisme extrême ?

Quand nous voyons la microglie tellement sensible à toutes les irritations qui touchent le système nerveux, réagir à grande distance par une vive mobilité et une continuelle transformation morphologique, ne serait-il pas peu vraisemblable d'identifier ces éléments si nettement caractérisés, avec les autres qui, bien que placés à proximité du foyer neurophagique, ne réagissent par aucun changement dans la morphologie de leur noyau et de leur cytoplasma ?

En vertu de tous ces arguments, nous inclinons à croire que ces éléments appartiennent à *l'oligodendroglie* qui, elle aussi, possède des propriétés phagocytaires à un moindre degré.

Dans un article publié en 1927, Pruijs, se rapportant à la neurophagie, affirme qu'il faut faire une distinction entre la *pénétration* à l'intérieur des neurones, exécutée par l'oligodendroglie, et entre l'*emmagasinement* et le *transport* des produits de décomposition des neurones, effectués par la microglie.

Nos conclusions s'opposent à cette manière de voir. Nous croyons que la phagocytose du neurone, commencée par les polynucléaires, est achevée par la microglie ; l'oligodendroglie n'intervient qu'à la fin du processus de phagocytose et s'associe à la microglie dans l'action de nettoyage du foyer neurophagique. Il faut rappeler ici qu'à côté de tous ces éléments qui agissent dans la phagocytose, on trouve associé aussi l'histiocyte dans une certaine mesure, qu'il nous est impossible de préciser, mais qui est hors de doute.

Dans la neurophagie (nécrophagie, selon Marinesco), les étapes successives du phénomène ne sont pas nettement séparées les unes des autres, mais elles se suivent de manière subintrante. En espèce, l'action destructive des polynucléaires sur le neurone continue pendant que commence déjà la pénétration des corpuscules microgliques, qui agissent de concert avec les premiers pendant une certaine période; lorsque, ultérieurement, l'activité phagocytaire de la microglie prédomine au centre du groupe neurophagique, à sa périphérie, les éléments appartenant à l'oligodendroglie, associés aux histiocytes, entrent en jeu pour seconder la microglie dans l'action de nettoyage des produits de décomposition.

Lorsque nous décrirons la neurophagie dans le ganglion rachidien, nous verrons que le comportement des cellules satellites des neurones ganglionnaires, ressemble à celui des cellules névrogliques satellites des neurones médullaires (la microglie exceptée).

Le processus neurophagique une fois terminé et la dispersion des phagocytes dans la cavité occupée antérieurement par le neurone étant effectuée, nous assistons maintenant à l'évacuation de cette cavité dans un très court intervalle de temps. Quelques-uns de ces phagocytes succombent et sont digérés par l'oligodendroglie, où ils subissent une véritable lyse extracellulaire ; d'autres éléments arrivent à la périphérie de la cavité et se dispersent dans le tissu environnant, où ils rencontrent les cellules satellites neuronales, témoins inactifs du processus neurophagique (fig. 56, 63).

En ce qui concerne le transport des résidus provenant de la décomposition du neurone et emmagasinés à l'intérieur des corpuscules granulo-graisseux, il nous semble que la digestion se fait surtout sur place. Le réseau des capillaires sanguins de la moelle étant très serré et les territoires intercapillaires très petits, il s'ensuit que n'importe où se produit un processus de désagrégation tissulaire, les produits de désassimilation qui en résultent peuvent très rapidement être déversés dans les humeurs qui avoisinent les capillaires. Si on est facilement incliné à admettre l'idée d'un appel à l'égard des éléments phagocytes, en espèce la microglie, vers les grands centres d'irrigation, et la migration de ces éléments à travers les tissus, alors que leur soma n'est pas chargé de matières, on ne comprend que très difficilement la migration de ces mêmes éléments lorsque leur soma, rempli de débris cellulaires et réserves nutritives, devient volumineux et ne présente plus des aptitudes migratrices. Pour que les corpuscules granulo-graisseux, habitant de larges espaces et libres de toutes pressions réciproques, puissent pénétrer dans les fentes très étroites du tissu nerveux, il faudrait qu'ils soient poussés ou attirés par une force bien grande et on ne voit pas la raison pour laquelle celle-ci, au cas où elle existerait, devrait être cherchée plutôt dans les espaces périvasculaires qu'ailleurs.

On comprend très bien que, dans le cas où le processus destructif a lieu au voisinage d'un grand vaisseau, les corpuscules granulo-graisseux puissent arriver dans les espaces entourant ce vaisseau; mais lorsque ce processus se passe dans un territoire éloigné d'une *voie vasculaire importante,* il n'est pas absolument nécessaire de conclure à la migration de ces corpuscules à travers le tissu pour que leur contenu transformé soit rendu plus rapidement à la circulation. Nous croyons que la résorption peut s'accomplir sur place, encore beaucoup

plus rapidement et sur une surface beaucoup plus grande par les capillaires, qui sont extrêmement nombreux autour de chaque foyer inflammatoire.

Les faits relevés à l'examen microscopique viennent à l'appui de cette manière de voir. Nous avons eu l'occasion de voir, chez un Hamadryas, que les polynucléaires, ainsi que la microglie, qui s'emparaient des grands neurones moteurs des cornes antérieures de la moelle, étaient colorés par le pigment jaune, très abondant dans ces derniers éléments. On peut se servir de ce pigment comme indicateur, pour suivre l'évolution de certaines cellules, spécialement de la microglie, à l'état pathologique. En vérité, tous les corpuscules granulo-graisseux remplissant l'espace occupé antérieurement par le neurone, possèdent une grande quantité de ce pigment dans leur cytoplasma. Or, l'examen attentif du tissu nerveux entourant cet espace ne nous montre à aucun moment de l'évolution de la maladie, parmi les éléments qui lui appartiennent en propre, des cellules pigmentées en jaune. De même, on ne constate pas de corpuscules granulo-graisseux pigmentés, en quantité digne d'être notée, autour des vaisseaux éloignés des foyers inflammatoires.

Nous avons remarqué, au contraire, que le pigment jaune phagocyté par la microglie subit des modifications à l'intérieur de ces corpuscules, très rapidement, c'est-à-dire, avant même que ces corpuscules aient quitté la cavité neuronale. On observe alors que le pigment phagocyté perd en partie sa coloration et son abondance, au fur et à mesure que les corpuscules se dispersent à l'intérieur de cette cavité. Cela semble prouver que les corpuscules granulo-graisseux transforment et assimilent ce pigment et qu'ils n'effectuent pas simplement l'office d'emmagasinage et de transport qu'on leur attribue.

Les premiers corpuscules qu'on rencontre dans le tissu nerveux voisin du groupement neurophagique, tissu raréfié par le processus pathologique, ne possèdent qu'une très petite quantité de ce pigment qui disparaît complètement dans les corpuscules qu'on rencontre un peu plus loin dans la profondeur. Il résulte que ces corpuscules, contenant du pigment neuronal phagocyté, disparaissent rapidement dans une zone étroite, environnant le foyer neurophagique en voie de résorption. Ils perdent non seulement le pigment qui les colorait à un certain moment, mais changent aussi de forme et de volume, en rapport avec le métabolisme des substances emmagasinées, et avec les échanges continus entre leur contenu et les humeurs tissulaires. Ces échanges

sont très actifs et il n'est pas absolument nécessaire d'imaginer la translation des cellules à distance, au voisinage des grands vaisseaux, pour qu'ils puissent se produire plus facilement et avec plus de rapidité. Une des preuves en est donnée par la résorption *in situ*, si fréquente dans la substance grise médullaire, des grandes boules axoniques et des neurones ayant subi la nécrose. Dans les deux cas, nous ne constatons aucune phagocytose à leur niveau et nous assistons simplement à leur fonte progressive au milieu des humeurs qui baignent et qui circulent dans les espaces tissulaires. Tout au plus, on peut remarquer, à leur proximité, lorsqu'on emploie des méthodes de coloration spécifiques, que les prolongements cytoplasmiques des corpuscules microgliques voisins enveloppent ces formations sans les pénétrer et sans produire aucune érosion de leurs bords. Ces formations subissent une fonte sur place, laissant après leur disparition un espace régulièrement ovalaire ou angulaire, dans lequel on ne voit jamais aucun élément. Ces espaces se distinguent ainsi des autres espaces vides résultant de la phagocytose des neurones, présentant des irrégularités de leurs bords et la présence de quelques corpuscules à l'intérieur.

Si nous jetons une vue d'ensemble sur les lésions médullaires qui correspondent à la phase finale du processus neurophagique, nous voyons que le tableau histologique de la moelle varie énormément. Lorsque les lésions sont très étendues et profondes, menant à la destruction de la plupart des neurones, le champ microscopique prend l'aspect d'un tissu lacunaire à grandes cavités plus ou moins irrégulières et anfractueuses, complètement vides ou contenant quelques rares cellules. Ces lacunes correspondent aux emplacements des cellules nerveuses disparues, ou bien aux dilatations des tubes nerveux myéliniques en voie de dégénérescence wallérienne.

Le tissu nerveux de la substance grise qui demeure entre les espaces lacunaires est le siège d'un œdème plus ou moins prononcé. Dans ce tissu œdématié, on remarque, en plus de quelques débris cellulaires ou de rares neurones œdématiés, une infiltration cellulaire inflammatoire, variable à l'extrême selon les régions et selon les cas. Ces éléments cellulaires appartiennent à la série névroglique (oligodendroglie et macroglie) et à la microglie, auxquelles s'adjoignent les éléments de la série conjonctive (histiocytes). De place en place, on observe des manchons périvasculaires plus ou moins riches en cellules.

Altérations neuro-fibrillaires. — Lorsqu'on emploie les méthodes neuro-fibrillaires, l'aspect lacunaire de la substance grise des cornes antérieures ressort avec plus de netteté (fig. 91 et 93). On ne voit plus ce réseau fibrillaire régulier, fin, serré, qui constitue à l'état normal *le plexus neuro-fibrillaire fondamental* de la substance grise. Celui-ci est complètement bouleversé et transformé en un réseau très irrégulier, incomplet, détruit par place, constitué par des fibres de calibre inégal présentant sur leur trajet soit des ondulations serrées en vrilles, soit des dilatations ou des étranglements, soit des portions en état de désagrégation granulaire. La plupart des neurites qui parcourent ce tissu inflammé ne présentent plus la striation longitudinale, leurs neuro-fibrilles fusionnant et constituant un cordon compact et homogène. Cette altération des neurites, due à un commencement de neurolyse, est fréquente dans la poliomyélite et elle intéresse surtout les neurites moteurs de grand calibre.

Si on examine les neurones reproduits dans les figures 97, 98, 99, 100 et 101, on observe clairement que la striation neuro-fibrillaire, si nettement conservée à la base d'implantation des neurites ou dendrites sur le neurone, disparaît sitôt qu'on s'éloigne de cette région, le réseau neuro-fibrillaire étant remplacé par un cordon compact et ondulé.

A un stade avancé d'altération du neurite, il se produit, sur le parcours de ce cordon compact et homogène, des *variations de calibre* et des *variations dans l'affinité pour les sels d'argent*. On remarque des varicosités (fig. 92, 98, 99), ou des dilatations en chapelets sur le trajet des fibres nerveuses myéliniques ou amyéliniques, ainsi que des globes sphériques ou piriformes, véritables massues, au niveau des interruptions axoniques. Toutes ces formations pathologiques du réseau neuro-fibrillaire fondamental de la substance grise correspondent aux différents stades de la dégénération wallérienne des tubes nerveux. Elles sont vouées à une fonte rapide par neurolyse, qui se traduit histologiquement par la perte progressive de leur colorabilité par les sels d'argent.

La dégénération neuro-fibrillaire des prolongements neuronaux ne suit pas immédiatement la mort du neurone : « Les neurofibrilles vivent plusieurs jours (2-3) dans une sorte d'état agonique, qui se prolonge d'autant plus que l'axone (et les prolongements en général) a une structure plus simple. » (Cajal.)

Les phénomènes de *régénération nerveuse* se réduisent à un petit nombre de néoformations fibrillaires. En général, ces phénomènes sont rares par le fait que l'axone dégénère tout le long

de son trajet, en commençant par le neurone lui-même, et il ne reste aucune portion neuritique dont l'état puisse permettre une tentative de régénération. Il est possible que les épaississements et les formations en anneau, qu'on trouve à l'extrémité de certains rameaux amyéliniques, puissent représenter des poussées régénératives, rapidement avortées. L'existence, dans certains territoires ravagés par le processus inflammatoire, de fibres très délicates et nodulées s'enchevêtrant en plexus, peut être attribuée aussi aux régénérations neuritiques par formation de rameaux collatéraux. Les neurites intacts répondent aux irritations reçues sur un point de leur trajet par la néoformation de collatérales.

Cajal admet que ces axones peuvent dégénérer « sympathiquement », montrant des phénomènes régénératifs intra-médullaires.

Si nous considérons le *réseau neuro-fibrillaire du soma neuronal,* nous constatons qu'il présente des modifications consistant dans la disparition des fibrilles de second et de troisième ordre, et dans l'hypertrophie de certaines fibrilles principales, surtout de celles qui sont placées à la périphérie de la cellule ou bien autour du noyau (fig. 97).

Ce réseau neuro-fibrillaire persiste même après l'invasion des polynucléaires et des phagocytes microgliques à l'intérieur de la cellule nerveuse. L'examen des préparations nous révèle que, dans certains neurones, il ne disparaît qu'avec le dernier fragment cytoplasmique. Les images reproduites sur les figures 97, 98, 99, 100 et 101 nous montrent la persistance des neuro-fibrilles, profondément altérées, à l'intérieur des cellules nerveuses envahies par de nombreux phagocytes (quelques-uns se logeant même dans les mailles du réseau neuro-fibrillaire, qu'ils dissocient en grande partie et dont ils provoquent la désagrégation).

L'aspect ordonné des neuro-fibrilles, spécialement au voisinage de la base d'implantation des prolongements sur la cellule, est remplacé par un enchevêtrement de neuro-fibrilles en voie de destruction, formant des ondulations et des coudures irrégulières.

La persistance de la charpente neuro-fibrillaire, à l'intérieur des cellules nerveuses envahies par des phagocytes, n'est pas constante dans toutes les cellules en cours d'être phagocytées. Plusieurs d'entre elles ont subi préalablement une nécrose toxique et une lyse partielle ou totale du réseau neuro-fibrillaire (fig. 97).

Quant aux neuro-fibrilles des prolongements du neurone, elles

offrent une résistance encore plus grande que celle du corps ; elles continuent à persister altérées, même après la disparition complète du neurone.

Les dendrites sont plus résistantes que les neurites, et ces derniers plus résistants dans les fibres amyéliniques que dans les fibres myéliniques (fait observé aussi par Cajal dans les lésions expérimentales de la moelle).

Mais la persistance des neuro-fibrilles dans les prolongements de la cellule nerveuse est de courte durée dans la poliomyélite, parce qu'ici les troubles de la nutrition locale, consécutifs à l'inflammation (œdème, stase sanguine, action des toxines, etc.), s'ajoutent aux phénomènes dégénératifs causés par la disparition du neurone.

L'examen des mêmes préparations nous révèle aussi l'absence des phénomènes de phagocytose sur les prolongements protoplasmiques et axoniques du neurone. En général, tous les prolongements de la cellule nerveuse se montrent très réfractaires à la localisation inflammatoire sur leurs parcours, fût-il à travers la substance grise ou blanche, ou même à travers les nerfs périphériques. Il résulte de là, que le protoplasma des prolongements du neurone diffère de celui du soma, et se comporte tout autrement dans l'infection poliomyélitique. Cette particularité du neurite de se montrer réfractaire à l'infection poliomyélitique est générale. Les examens des nerfs périphériques, spécialement celui du grand sciatique, du médian et du cubital, ne nous confirment pas l'existence de lésions inflammatoires en foyers sur leur trajet. Les simples modifications qu'on observe sur le parcours de certaines fibres constitutives de ces nerfs sont redevables aux phénomènes de dégénérescence wallérienne. Cette dégénérescence provoque une réaction secondaire dans le syncytium névroglique appartenant à ces fibres et dans la gaine conjonctive adjacente, qui, de même que les capillaires, peuvent nous donner la clé de l'origine des phagocytes mésodermiques qui apparaissent sur ce trajet. Ces fibres en état de dégénérescence, éparpillées dans le faisceau nerveux d'une manière tout aussi capricieuse que les neurones dans la substance grise médullaire, ne peuvent provoquer une véritable réaction inflammatoire sur le trajet du nerf.

Appareil réticulaire interne de Golgi dans les neurones de la moelle. — Nous avons eu souvent l'occasion d'observer, sur les préparations faites avec les procédés indiqués par Hortega pour la microglie. des neurones médullaires qui présentent des

formations intra-cytoplasmiques, correspondant à des modifications pathologiques de l'appareil réticulaire interne de Golgi.

Ces formations se présentent, les unes sous forme de corpuscules en croissant (fig. 102 et 104), d'autres sous celle de mottes granulaires colorées en noir (fig. 103). Elles siègent à l'intérieur du cytoplasme, séparées par des intervalles inégaux et disposées autour du noyau en une ou deux rangées concentriques (fig. 102, 105 et 106). Dans certaines cellules, on constate une désagrégation de ces mottes en petites granulations se répandant dans le cytoplasme et lui imprimant un aspect finement granulaire (fig. 104) ; dans d'autres, leur substance constitutive se dissout dans la masse cytoplasmique, qui prend alors une coloration grise diffuse. Dans ces derniers cas, on observe, parsemées dans le cytoplasma, des petites granulations poussiéreuses (fig. 104), ainsi que des petites formations incurvées ou des mottes noirâtres irrégulières.

Ces formations représentent des fragments isolés du réticule canaliculaire interne de Golgi en état d'altération.

En étudiant les transformations subies par l'appareil réticulaire des cellules nerveuses dans la rage expérimentale, j'ai montré que les cordons constituant cet appareil présentent, au début, des épaississements moniliformes se séparant ensuite en petites bulles noires, isolées, qui, par une transformation ultérieure de leur contenu, perdent la coloration centrale et s'offrent à la vue sous forme d'anneaux ou de formations en croissant. D'autres fragments de cet appareil se dissocient, au contraire, en petites granulations qui se répandent dans le cytoplasma, où il se dissolvent.

Ces altérations, observées dans la rage, semblent être identiques aux formations rencontrées dans la poliomyélite et indiquent un trouble profond dans la vie de la cellule nerveuse.

La neurophagie dans les ganglions rachidiens. — Les cellules nerveuses du ganglion spinal montrent, pour le virus poliomyélitique, presque la même affinité que les neurones de la moelle. Elles constituent aussi, pour le virus, un support de fixation autour duquel il se déroule la même lutte qu'autour des neurones médullaires, se terminant par la mort du neurone. On observe ici la même dissémination capricieuse des foyers inflammatoires, avec la seule différence que les neurones des ganglions spinaux étant plus rapprochés entre eux, les territoires intéressés par le processus pathologique sont plus étendus et la destruction de neurones plus grande.

Les ganglions rachidiens ne sont pas tous intéressés, par le processus inflammatoire, dans la même mesure.

En général, les ganglions qui correspondent aux segments médullaires lésés sont attaqués dans une plus grande proportion que ceux qui correspondent aux segments indemnes. A ce point de vue, ce sont les ganglions cervicaux et lombo-sacrés qui sont les plus fréquemment touchés par le virus poliomyélitique.

De même que dans le système nerveux central, les localisations inflammatoires dans les ganglions spinaux se font dans les territoires riches en neurones et épargnent les faisceaux nerveux intraganglionnaires qui séparent les neurones en plusieurs groupes. Les racines, afférente et efférente, du ganglion sont également indemnes de toute lésion inflammatoire (excepté les méninges).

L'inflammation du ganglion rachidien dans la poliomyélite est caractérisée par la formation des *nodules inflammatoires*, constitués par des cellules de provenance très diverse. Au commencement de leur formation, chaque nodule inflammatoire laisse se dessiner clairement deux zones : l'une, interne, constituée par des cellules qui envahissent le neurone; l'autre, externe, composée de cellules infiltrant la capsule conjonctivo-réticulaire. Elles se distinguent tant par la forme de leurs éléments constitutifs que par leur arrangement. Nous dénommerons ces deux zones inflammatoires : zone neuronale et zone capsulaire (fig. 107 et 108).

A une phase plus avancée du processus pathologique, nous voyons que les formations nodulaires inflammatoires tendent à se confondre dans une zone d'infiltration commune, plus étendue (fig. 107), sans distinction aucune entre les territoires qui constituent chaque nodule. Au milieu de ces zones, on peut rencontrer des neurones non entamés par le processus de désagrégation ou par les phagocytes (fig. 107 et 108).

Les cellules nerveuses du ganglion rachidien peuvent subir deux sortes de lésions destructives : lésions nécrotiques et la destruction par phagocytose.

Un grand nombre de neurones présentent des lésions dégénératives qui aboutissent à la désagrégation granulaire du complexe cytoplasmique et à sa résorption lente sans que les éléments conjonctivo-capsulaires pénètrent, par effraction de la capsule, à l'intérieur du territoire neuronal. Les modifications structurales des neurones dans les diverses infections de la moelle et des ganglions rachidiens ont été décrites maintes fois. Nous ne reviendrons pas sur ces descriptions. Nous rappellerons seulement que certains neurones sont souvent l'objet d'une transformation gra-

nulaire des corps de Nissl et d'une chromatolyse centrale ; d'autres, au contraire, sont le siège d'une chromatolyse périphérique et d'autres, enfin, présentent une chromatolyse totale.

Il faut mentionner aussi l'infiltration œdémateuse du cytoplasma marginal, qui conduit à sa dégénérescence vacuolaire ou au festonnement du contour cellulaire par suite de la confluence de ces vacuoles et de leur éclatement. Il se produit alors de véritables arcades à la périphérie du neurone, avec des ponts de soutènement très minces qui touchent les cellules satellites. Ces dernières peuvent se trouver ainsi accidentellement sous les voûtes de ces arcades, sans en remplir tout l'espace libre et sans avoir aucun rôle dans leur production.

Quelquefois, la dégénérescence vacuolaire est étendue à toute la masse cytoplasmique, qui prend un aspect spongieux, perd progressivement ses affinités tinctoriales et finalement la cellule nerveuse se trouve transformée en une ombre réticulaire.

On rencontre fréquemment un état de souffrance des cellules nerveuses ganglionnaires, caractérisé par une rétraction en masse du cytoplasma, par sa coloration foncée (violacée avec l'hématoxyline-éosine ou avec Giemsa) causée par la dissolution de la substance chromatophile, et par l'existence d'un noyau très altéré, sans membrane, à bords dentelés ou irrégulièrement lobés et d'aspect pycnotique. Ces neurones, ratatinés à l'intérieur de leur capsule, prennent une forme polygonale et perdent le contact avec les cellules satellites. Ils contrastent vivement avec les autres neurones normaux, de forme régulièrement arrondie, dons les bords sont en contact direct avec le cytoplasma des cellules satellites.

En ce qui concerne l'avenir de ces neurones, dont l'état exprime une profonde intoxication, nous observons que la plupart d'entre eux subissent un processus de nécrose et disparaissent lentement par action lytique des humeurs tissulaires. Quant aux autres, ils sont envahis par les phagocytes, constituant ainsi de véritables *nodules neurophagiques.*

L'étude de l'évolution de ces nodules nous apprend que chacun d'entre eux traverse les mêmes étapes évolutives que les foyers neurophagiques des cornes antérieures de la moelle. Les neurones ganglionnaires touchés par le virus poliomyélitique sont envahis d'abord par les polynucléaires qui, à l'aide du ferment protéolytique qu'ils élaborent, détruisent le cytoplasma marginal produisant des petites excavations où ils se logent. Ces petites échancrures marginales progressent en allant vers le centre et réduisent la cellule à un petit lambeau déchiqueté de cytoplasma nécro-

tique (fig. 114, 115, 116, 117 et 118). Cette invasion de polynucléaires dure très peu de temps et on la surprend très difficilement sur les préparations microscopiques ; elle est beaucoup plus rapide dans les ganglions rachidiens que dans la moelle épinière. Nous n'avons jamais rencontré ici, ni à l'intérieur ni à l'extérieur des capillaires, l'abondance de polynucléaires que nous avons constatée dans les lésions de la moelle.

Pourtant, nous avons pu surprendre cette phase polynucléaire dans un cas de poliomyélite à marche très rapide, chez un Hamadryas. Les groupes cellulaires neurophagiques étaient formés presque exclusivement par des polynucléaires, dont la plupart des éosinophiles. Ces polynucléaires éosinophiles existaient aussi, en grand nombre, dans les territoires intercellulaires d'où ils avaient pénétré dans le neurone. Nous avons pu constater, dans le cytoplasma de ces polynucléaires, la présence du pigment jaune provenant des neurones qui en contenaient une grande quantité.

Mais, dans la grande majorité des cas de poliomyélite, les ganglions rachidiens nous montrent des phénomènes de neurophagie *à un stade évolutif plus avancé,* dans lequel, à la place des polynucléaires, se sont installés déjà d'autres éléments, caractérisés par des noyaux très polymorphes et par la phagocytose des polynucléaires.

Ces deux phases du processus neurophagique ganglionnaire se succèdent si rapidement qu'on pourrait les croire concomitantes. Mais la présence des polynucléaires au centre du groupe neurophagique, quand les cellules à noyau polymorphe en occupent la périphérie, nous indique l'ordre de leur succession; lorsque le nombre des éléments à noyau polymorphe augmente, celui des polynucléaires diminue très rapidement.

Cette seconde phase du processus neurophagique dure plus longtemps dans le ganglion que dans la moelle, et c'est elle qu'on rencontre le plus souvent au cours de la poliomyélite.

Nous nous demandons quelle peut être l'origine de ces cellules dont le noyau est tellement semblable à celui de la microglie du système nerveux central, présentant un polymorphisme tout aussi accentué et tout aussi caractéristique ?

Les rapports de la cellule nerveuse ganglionnaire avec les éléments voisins, diffèrent de ceux des neurones médullaires. Les cellules nerveuses des ganglions sont entourées d'une capsule névroglique formée de « cellules satellites », à noyau arrondi, faiblement chromatique et possédant un nucléole bien apparent. A leur surface extérieure s'étend une membrane « formée de fibres

de réticuline, très fines, ramifiées et anastomosées entre elles, colorées en noir par les sels d'argent, et se distinguant nettement des faisceaux collagènes du conjonctif interstitiel, coloré en brun clair ». Cette délicate membrane fibrillaire s'applique à la surface externe de la capsule névroglique. A son tour, elle est enveloppée par une seconde membrane constituée par de grosses fibres collagènes dont le réseau diffère de celui des fibres réticulaires fines. Ces deux réseaux forment, dans l'ensemble, la capsule conjonctivo-réticulaire de la cellule nerveuse du ganglion. Cette capsule contient quelques rares noyaux aplatis ou ovoïdes, collés contre l'enveloppe réticulaire, et en même temps un riche réseau capillaire qui irrigue le pourtour de la cellule nerveuse.

En nous servant du procédé de Hortega, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence, dans les ganglions rachidiens, des cellules ramifiées ressemblant à la microglie des centres nerveux; nous avons remarqué, pourtant, que le protoplasma de certaines cellules appartenant à la capsule conjonctivo-réticulaire, possède une affinité particulière pour le carbonate d'argent et une colorabilité différente de celle des autres cellules. Ce procédé ne nous a donné aucun renseignement précis au sujet de la nature des cellules à noyau très polymorphe, qui interviennent dans la phagocytose du neurone ganglionnaire.

Nous avons employé ensuite les procédés histologiques classiques, d'usage courant, qui donnent des images nettes et constantes. Nous avons donc examiné des préparations de ganglions rachidiens fixés dans le liquide de Bouin, de Dubosq, de Helly, de Cesa-Blanchi, de Dominici, et colorés par l'hématoxyline-éosine, l'hématoxyline ferrique de Heidenhain, Giemsa, etc. Les préparations obtenues selon les procédés indiqués plus haut, nous ont permis de constater que les cellules satellites gardent, dans le complexus cellulaire du nodule neurophagique, la place qu'elles avaient auparavant autour de la cellule nerveuse, et forment, autour du groupe de cellules neurophages, une couronne représentant l'ancienne capsule de cellules satellites. Ces cellules se différencient facilement des autres cellules par leur noyau nucléolé, arrondi et faiblement chromatique, qui contraste fortement avec les autres noyaux, petits et polymorphes, existant près de lui. Entre ces deux formes de noyaux, il n'existe pas de formes intermédiaires. Les grands noyaux des cellules satellites constituent, dans leur ensemble, une sorte de cercle interposé entre le groupe des cellules qui ont phagocyté le neurone (à l'intérieur), et la masse de cellules résultant

de la réaction inflammatoire du tissu conjonctivo-réticulaire de la capsule (à l'extérieur). Ces noyaux conservent la même disposition ordonnée qu'à l'état normal et ne montrent aucune tendance à se déplacer, même si la destruction du neurone engendre des espaces libres qui pourraient aisément leur donner asile. Ils font ainsi preuve d'une grande fixité et d'une remarquable résistance, vu les altérations subies par les cellules du voisinage et les changements des rapports survenus entre ces cellules satellites et les autres (fig. 110-122). Non seulement la disposition et la forme de ces noyaux, mais leur nombre aussi paraît être constant durant le processus neurophagique. Nous n'avons jamais rencontré des mitoses appartenant aux cellules satellites. Elles semblent donc rester passives en face du processus destructif du neurone.

Au contraire, les noyaux polymorphes qui constituent la grande majorité des noyaux qu'on trouve aussi bien à l'intérieur du cercle formé par les cellules satellites, qu'en dehors de lui, offrent une variabilité morphologique et numérique d'autant plus prononcée que les phénomènes sont plus rapprochés du début de la maladie. La présence de ces noyaux polymorphes est constatée aussi dans le tissu conjonctif périneuronal, en nombre plus ou moins grand selon les circonstances, et n'est pas nécessairement conditionnée par l'existence des foyers neurophagiques; ils peuvent être observés même autour des neurones paraissant morphologiquement intacts.

L'origine de ces éléments semble devoir être cherchée dans la prolifération des cellules qui appartiennent à la capsule conjonctivo-réticulaire qui enveloppe le neurone avec ses cellules satellites, ou dans les éléments siégeant autour des capillaires très abondants en cet endroit. Lorsqu'une irritation pathologique se localise dans le ganglion, ces éléments à noyau polymorphe entrent en activité, se multiplient et subissent des modifications morphologiques très variées et nombreuses. Ils possèdent donc une grande capacité prolifératrice et migratrice; leur noyau est petit, riche en chromatine et montre une instabilité morphologique très vive. Les amas lymphoïdes, que nous constatons souvent dans le tissu interstitiel du ganglion rachidien, sont redevables en grande partie à leur grande prolifération et semblent être analogues à l'infiltration lymphoïde périvasculaire du névraxe et des méninges. Il s'agit donc ici des mêmes éléments que ceux de la moelle épinière, qui réagissent de la même manière envers le virus poliomyélitique.

Si nous poursuivons les différents épisodes de la neurophagie (fig. 110-122), nous pouvons nous convaincre aisément que les cellules qui ont pénétré à l'intérieur du cercle formé par les cellules satellites, et qui ont détruit partiellement ou entièrement le neurone, ne sont autres que les cellules appartenant à la capsule conjonctive du neurone. Ces cellules, d'origine réticulaire, percent la capsule névroglique formée par les cellules satellites et pénètrent à l'intérieur du territoire occupé par le neurone. Si on regarde avec attention les microphotographies que nous annexons à ce mémoire, on peut se rendre compte de la voie suivie par ces noyaux dans leurs pérégrinations. Situés d'abord en dehors de la capsule du neurone, tangentiellement au cercle des cellules satellites, ils se plient et se disposent perpendiculairement à ce cercle, s'insinuent ensuite parmi les grands noyaux ronds des cellules satellites et, une fois passés de l'autre côté, ils se répandent dans toutes les directions, envahissant ce qui reste encore du neurone déjà attaqué par les polynucléaires. Ces noyaux, associés à ceux des polynucléaires (la plupart en état de dégénérescence), constituent le *groupe cellulaire central du nodule neurophagique*.

Pendant que se déroule cette action, amenant des transformations profondes dans les rapports intercellulaires, les cellules satellites conservent la même position qu'elles avaient au début du processus de neurophagie. Cela est clairement indiqué sur les microphotographies, par la persistance inaltérable de leurs noyaux, disposés en cercle, parmi les autres noyaux inextricablement emmêlés. Leur nombre, non plus, ne paraît pas augmenté, étant donné que les distances qui les séparent sur les préparations demeurent les mêmes que normalement. La fixité de leur forme, qui ne s'éloigne pas de la normale, ne trahit aucune activité particulière. Il en résulte donc que les cellules satellites ne prennent aucune part *active* au processus de neurophagie, et qu'au moins durant la période inflammatoire aiguë, elles ne sont influencées par les phénomènes et les modifications qui se déroulent autour d'elles, que dans une mesure très faible pour amener des changements appréciables de leur morphologie. Au contraire, dans les phases ultérieures de la maladie, lorsqu'ont lieu les phénomènes résolutifs post-inflammatoires, elles jouent un rôle actif dans la cicatrisation du foyer neurophagique.

Dans certains cas, nous avons pu constater la présence de pigment qui appartenait au neurone, dans le cytoplasma des cellules satellites. Nous croyons que ces cellules possèdent une

certaine aptitude à acccpter, dans leur cytoplasma, des substances qui résultent de la transformation du neurone, sans qu'elles prennent une part active à l'accomplissement de cet acte et que la phagocytose proprement dite n'est pas un attribut des cellules satellites.

Nous avons observé un phénomène identique en étudiant la transformation de l'appareil réticulaire interne de Golgi dans la rage expérimentale. Le pôle apical des cellules satellites contenait des amas de petites granulations noires, argentophiles, provenant des altérations de l'appareil de Golgi neuronal, qui avait subi une transformation granulaire. Ces petites granulations ne pouvaient pas être prises pour une transformation identique de l'appareil de Golgi des cellules satellites, étant donné que celui-ci existait dans sa forme normale à l'intérieur de ces cellules. Un processus analogue d'imbibition pigmentaire peut se passer dans les reins au niveau des cellules épithéliales des tubes contournés, qui, chez certains singes, contiennent du pigment jaune, d'origine sanguine.

Les cellules, qui ont pour fonction capitale la phagocytose et qui prennent une part active dans le processus de destruction du neurone, jouissent de la faculté de migration et manifestent à cette occasion des modifications morphologiques du cytoplasma et du noyau, qui font complètement défaut aux cellules satellites.

Dans le cas des ganglions spinaux, nous pouvons affirmer que les phagocytes ont leur origine dans la capsule conjonctivo-réticulaire du neurone et font partie du groupe histiocytaire.

Si nous comparons l'évolution du processus neurophagique dans les deux territoires du système nerveux, la moelle épinière et le ganglion spinal, nous constatons que, dans les deux, les neurones touchés par le virus poliomyélitique sont attaqués d'abord par les polynucléaires, et ensuite par d'autres éléments phagocytes qui, dans la moelle épinière, sont représentés par la microglie, peut-être en association avec les histiocytes, et dans le ganglion spinal, par les cellules réticulo-endothéliales (histiocytes) de la capsule externe du neurone. Ces deux éléments sont d'origine mésodermique et manifestent au plus haut degré la capacité de migration et de phagocytose. Les autres éléments satellites du neurone, c'est-à-dire la macroglie et l'oligodendroglie dans la moelle et les cellules satellites neuronales dans le ganglion rachidien, ont une origine ectodermique et ne prennent aucune part au processus de neurophagie proprement dite. Ils contribuent

seulement, d'une manière indirecte, à faciliter la résorption des foyers de destruction.

Nous avons distingué, pour la facilité de cette étude, dans chaque nodule inflammatoire siégeant dans le ganglion spinal, deux zones par rapport au neurone; l'une interne, corespondant au territoire neuronal, l'autre externe appartenant à la capsule. Après avoir insisté sur l'analyse des éléments et du processus histo-pathologique intéressant la première zone, nous voulons nous arrêter un peu sur les phénomènes qui se passent dans la seconde zone, conjonctivo-réticulaire.

Le processus inflammatoire initial, qui a son point de départ dans le tissu interstitiel du ganglion, et en particulier dans la capsule conjonctivo-réticulaire périneuronale, continue à se développer au cours du processus neurophagique. Il se produit à ce niveau une intense prolifération de fibres et de cellules conjonctivo-réticulaires, auxquelles se joignent des cellules provenant de la circulation et, probablement aussi, des cellules névrogliques appartenant aux neurites en voie de dégénérescence. Le tissu conjonctivo-réticulaire de la capsule neuronale du ganglion spinal subit donc presque les mêmes modifications que le tissu conjonctivo-réticulaire des manchons périvasculaires du système nerveux central. Il s'ensuit une hypertrophie de cette capsule qui, à l'examen microscopique, montre plusieurs couches fibro-cellulaires enveloppant le groupe neurophagique.

Entre cette capsule conjonctivo-réticulaire hypertrophiée, à laquelle adhèrent aussi les cellules satellites, et entre le groupe cellulaire neurophagique proprement dit, il existe dès le début une tendance à la séparation. Cette tendance peut s'accentuer parfois jusqu'à la formation entre eux, d'un espace libre, dans lequel tombent les cellules migratrices qui, de l'intérieur, s'avancent vers le neurone pour le phagocyter (fig. 111-122). Il existe aussi des neurones paraissant intacts et entourés par une capsule hypertrophiée, riche en noyaux polymorphes et contenant aussi quelques rares éosinophiles.

Le tissu interstitiel du ganglion, qui s'étend en dehors de cette capsule, est le siège d'une infiltration diffuse qui constitue dans l'ensemble le *territoire inflammatoire intercellulaire*. Ce territoire peut être plus ou moins étendu, en rapport avec le nombre des neurones autour desquels se localise la réaction inflammatoire.

Phénomènes régénératifs dans les ganglions nerveux. — Ce ne sont pas seulement les cellules nerveuses ganglionnaires

localisées dans les foyers inflammatoires qui sont l'objet des altérations multiples et variées que nous venons de passer en revue ; celles qui sont en dehors de ces foyers, mais dans leur proximité, se ressentent, plus ou moins, des phénomènes morbides qui se passent à distance et présentent des modifications morphologiques d'ordre *régénératif*.

L'étude de ces modifications nécessite l'emploi des techniques cytologiques spéciales. En appliquant les méthodes neuro-fibrillaires, pour nous rendre compte des modifications structurales fines de la cellule nerveuse, nous avons constaté que certaines d'entre elles semblent être d'une constitution normale, lorsqu'on utilise des techniques habituelles, mais présentent pourtant des modifications plus ou moins profondes du réseau neuro-fibrillaire, indiquant un état de réaction de la part du neurone. Ces modifications consistent dans *l'hypertrophie des neuro-fibrilles intra-cellulaires*, due, soit à l'épaississement simple de certaines neuro-fibrilles au détriment des autres, soit à une condensation de plusieurs d'entre elles en une fibre de calibre plus gros et plus intensément colorable (fig. 123-128).

Sur le trajet de ces neuro-fibrilles hypertrophiées, on observe souvent de petites irrégularités ou des segments d'un calibre plus gros que le reste. L'affinité tinctoriale des filaments neuro-fibrillaires varie aussi, le même filament pouvant présenter des segments de coloration variable. Dans d'autres circonstances, toute la charpente neuro-fibrillaire s'imprègne si faiblement par les sels d'argent que nous pouvons à peine distinguer son dessin (fig. 128). Des hypertrophies neuro-fibrillaires ont été déjà observées dans divers états physiologiques ou pathologiques de la cellule nerveuse (température, nutrition, inanition, hibernation, intoxication, tétanos, rage, greffes ganglionnaires, etc.).

Ces neuro-fibrilles hypertrophiées semblent subir un nouvel arrangement à l'intérieur du cytoplasma neuronal. Les ramifications secondaires des neuro-fibrilles, qui servaient à multiplier les anastomoses entre les fibrilles primaires et à accentuer l'aspect rétiforme du squelette neuro-fibrillaire, disparaissant, celui-ci prend une disposition fasciculée, les neuro-fibrilles s'enroulant en un véritable peloton autour du noyau comme centre.

Ces modifications apportées au réseau neuro-fibrillaire des neurones, indiquent une réaction de la cellule en rapport avec des irritations toxiques plus faibles ajoutées à des échanges nutritifs et à un métabolisme tissulaire viciés. Elles ne sont pas l'expression d'un état dégénératif du cytoplasma nerveux ; au contraire,

elles expriment la vitalité de ce cytoplasma mis dans des conditions de fonctionnement précaires.

Les modifications que nous venons de citer sont réversibles, si le nouvel état de fonctionnement créé à la cellule nerveuse ne se prolonge au delà d'une certaine limite. Au cas contraire, il peut survenir des lésions dégénératives.

Dans le même sens doivent être interprétées les *excrescences ou néoformations appendiculaires* du soma ou de l'axone des cellules ganglionnaires qui, dans la poliomyélite, gagnent un développement notable. Ces néoformations sont des expansions du cytoplasma neuronal constituées par un pédicule, d'apparence fibreuse, se terminant par un renflement en boule, de forme plus ou moins régulière et de volume variable. Leur place de prédilection est dans l'espace sous-capsulaire, entre la cellule nerveuse et sa capsule fibro-conjonctive, à distance variable de son point d'origine. Elles peuvent être uniques ou multiples, chacune d'elles pouvant présenter des ramifications se terminant par des épaississements en massue.

Sur les coupes histologiques représentées sur les microphotographies (fig. 135-140), ces néoformations appendiculaires apparaissent arrondies, de volume très variable, isolées ou groupées, tantôt appliquées contre le soma, tantôt éparpillées à une certaine distance et couvrant presque entièrement le contour de la cellule nerveuse. Leur contenu est homogène, les sels d'argent ne colorant dans leur cytoplasma aucune structure. Nageotte les a décrites sous le nom de *paraphytes*, pour indiquer « leur rôle accessoire ». Il croit que les « paraphytes sont des prolongements cellulaires qui n'ont pas de rôle strictement nécessaire; leur existence est contingente; leur développement varie en raison de circonstances complexes qui paraissent intimement liées aux fonctions végétatives des tissus nerveux, beaucoup plus qu'à leur activité spécifique. Ces prolongements ne prennent aucune part directe à l'élaboration des actes nerveux, mais il est possible et même probable qu'ils peuvent, à un moment donné, remplacer les neurites détruits ». Il leur attribue un rôle trophique et des tendances à séparer la partie lésée du reste de la cellule nerveuse. En quelques lignes, le grand histologiste français définit clairement la signification morphologique et physiologique de ces formations de la cellule nerveuse.

Nous avons remarqué que les paraphytes proviennent, dans la majorité des cas, de la portion glomérulaire du protoplasma axonique, et rarement de sa portion extra-capsulaire. Quant aux

paraphytes d'origine somatique, ils sont extrêmement rares et il est difficile de les suivre sur les préparations.

En somme, les paraphytes sont l'expression de la réaction du neuroplasma, en vue de s'adapter aux nouvelles conditions de vie engendrées par l'état morbide local. Leur caractère est essentiellement régénératif et entre dans le même cadre que la régénération collatérale du tabes décrite par Nageotte. Leur production n'est pas conditionnée nécessairement par la destruction de l'axone ou de la cellule en totalité, mais simplement par une légère irritation qui exagère les manifestations énergétiques du cytoplasma.

D'après certains auteurs (Rossi, Verrati, Levi, Dogiel, etc.), les paraphytes seraient des formations qu'on rencontre souvent dans les ganglions rachidiens normaux. Ils représenteraient, pour les uns, une accommodation de la cellule nerveuse à une nutrition déficiente, en augmentant sa surface d'absorption ; pour les autres, un appareil sensitif intra-ganglionnaire. Lévi les a vus prenant naissance même pendant la vie embryonnaire, chez certains mammifères normaux, par lobulation du cytoplasma et par la pédiculisation et l'amincissement de la partie qui relie le lobule au soma. Il admet aussi que, dans les cas pathologiques, les appendices naissent par bourgeonnements.

Le fait que ces formations appendiculaires des neurones peuvent être rencontrées aussi chez des animaux normaux, ne signifie pas nécessairement que les cellules qui les engendrent soient physiologiquement normales.

En parlant de « la conception de l'organisme normal », Cajal remarque, avec juste raison, que celui-ci possède une très grande majorité d'éléments constituant les tissus dans un état morphologique et structural parfait, mais qu'à côté d'eux il en existe d'autres en état de fatigue physiologique, de décadence et même en voie de dégénérescence, tout aussi bien que d'autres en voie de régénération. S'il est vrai que ces néoformations peuvent se rencontrer dans les ganglions indemnes de toute lésion pathologique, il n'est pas moins vrai que leur nombre et leur variété morphologique prennent un développement particulièrement remarquable à l'état pathologique. On les observe de préférence dans les processus pathologiques qui touchent directement les ganglions nerveux, et en abondance dans les infections et les suppurations ganglionnaires, ainsi que dans les compressions des racines ou des ganglions spinaux. Nageotte les a reproduites

expérimentalement par la méthode des greffes et a montré leur véritable signification.

Dans la poliomyélite, ainsi que dans d'autres infections neurotropes, il existe au voisinage des territoires à altérations neuronales massives, conduisant à leur disparition totale, des territoires où les éléments nerveux du ganglion semblent être en quelque sorte à l'écart de l'action brutale du virus, et réagissent à distance par des modifications morphologiques et structurales qui diffèrent peu de celles qu'on peut rencontrer dans des circonstances normales. Ces éléments sont capables de réagir contre les irritations par la production d'une riche efflorescence de leur cytoplasma *(réflexe de défense cytoplasmique)*.

Les phénomènes de réaction cytoplasmique commencent en divers points de la surface cellulaire ou axonique, par l'apparition de petits bourgeons ou mamelons, qui augmentent leur volume et se pédiculisent ensuite.

Dans la poliomyélite, ce *bourgeonnement du neuro-plasma* est caractérisé par l'*extension* qu'il prend, en s'étendant à presque toute la surface cellulaire, et par sa richesse. Dans l'ensemble, les bourgeons groupés par petits bouquets entourent le neurone d'une véritable couronne (fig. 135). Sur les figures 138 et 139, on observe de pareilles poussées néoformatives sur les collatérales de la portion initiale du glomérule axonique, allant sur les deux côtés de la cellule et se résolvant en nombreuses ramifications terminées par des petites dilatations, siégeant toutes sous la capsule.

Habituellement, dans la poliomyélite, ces *paraphytes intra-capsulaires* ont de petites dimensions et sont très nombreux et très variables comme forme, à cause des pressions réciproques auxquelles ils sont soumis à l'intérieur de la capsule. Souvent, ils impriment à la surface du neurone des petites encoches et s'y installent.

Au contraire, les paraphytes naissant sur le trajet extra-capsulaire de l'axone ont une forme régulièrement arrondie, sont moins nombreux et arrivent à des dimensions plus grandes que les autres, pouvant égaler ou même dépasser le volume d'un neurone (fig. 141, 142, 145, 147, 148 et 149).

Tandis que les paraphytes intra-capsulaires, dans la majorité des cas, ne sont visibles que par des techniques spéciales d'imprégnation argentique à cause de leur petitesse ou de l'impossibilité à délimiter leur contour cytoplasmique qui se confond avec celui des cellules satellites voisines, au contraire, les paraphytes

extra-capsulaires se voient aussi bien sur des préparations obtenues par des procédés techniques courants (fig. 141, 142, 143, 144 et 145), que sur celles ayant subi les procédés argentiques appropriés (fig. 146-149). Ils sont placés dans le voisinage du neurone ou à distance de lui, mais toujours en dehors de la capsule formée par les cellules satellites ; leur nombre est très réduit en comparaison avec celui des bourgeons intra-capsulaires ; leur volume varie, pouvant atteindre des dimensions très grandes lorsqu'ils sont isolés. Ces paraphytes extra-capsulaires sont habituellement enveloppés d'une capsule conjonctive tapissée à l'intérieur par une couche de cellules endothéliales (fig. 141, 142, 145 et 149), contrairement aux paraphytes intra-capsulaires qui en sont dépourvus.

Les grands paraphytes en général sont constitués par une substance protéique se rapprochant de celle du cytoplasma neuronal, dans laquelle on ne peut déceler aucune structure. Par les moyens techniques usuels, cette substance se colore tout aussi difficilement par les colorants basiques que par les colorants acides ou par les sels d'argent. La faible affinité tinctoriale de ces paraphytes, leur aspect homogène et la présence d'une capsule endothéliale autour d'eux, les différencient des neurones avec lesquels ils pourraient être confondus, étant donné leur grand volume et leur forme régulièrement arrondie.

Nous avons rencontré certaines grandes formations paraphytiques extra-capsulaires à contenu pâle et homogène qui présentaient, dans une zone limitée de leur surface, des granulations ou de petits fragments à forme de cordon replié sur lui-même, qui se coloraient intensément par l'hématoxyline (fig. 141 et 142). Sur les pièces obtenues par les procédés d'imprégnation argentique, ces granulations ou cordons se colorent en noir intense ou en brun foncé, rappelant l'aspect et la coloration des neurites (fig. 147 et 148).

Nous ne pouvons pas connaître la nature et l'origine exacte de ces granulations intensément hématoxylinophiles ; quant aux petits fragments sous forme de cordons, repliés sur eux-mêmes et s'imprégnant de la même manière que les neurites, nous croyons qu'ils représentent des transformations neuro-fibrillaires à l'intérieur de l'expansion paraphytique.

En ce qui concerne le rapport qui existe entre ces formations paraphytiques et les cellules nerveuses et névrogliques contiguës, elles peuvent s'influencer réciproquement, mais beaucoup moins que les paraphytes intra-capsulaires, parce qu'elles se développent

en dehors de la capsule du neurone, dans le tissu interstitiel du ganglion, et ne sont pas entravées en cela dans la même mesure que celles qui poussent à l'intérieur de la capsule.

Une autre disposition morphologique, que nous avons rencontrée dans les ganglions atteints de poliomyélite, est la formation de *pelotons péricellulaires,* décrits par Dogiel et par Cajal dans d'autres circonstances (fig. 129-134).

Ces pelotons sont des formations qui peuvent s'observer aussi dans les ganglions rachidiens des animaux normaux, mais leur nombre et leur complexité augmentent dans les cas pathologiques.

Les expériences de greffes ganglionnaires, entreprises par Nageotte, ont prouvé le caractère régénératif de ces formations. Elles naissent de la cellule même qu'elles enveloppent, ou d'une cellule du voisinage, appartenant toujours au même ganglion. Marinesco et Minea ont démontré la même chose sur des ganglions transplantés ou qu'ils avaient comprimés.

Tandis que, dans les ganglions normaux, le neurite qui constitue le peloton péricellulaire conserve un calibre égal durant tout son parcours, dans la poliomyélite, ce calibre varie beaucoup, présentant des épaississements et des irrégularités. Certains d'entre eux peuvent être le point de départ des dilatations ampullaires, sessiles ou pédiculées, qui se suivent à la file comme des grains de chapelet disposés autour de la cellule (fig. 133 et 134).

Ces dilatations ampullaires ont une signification identique à celles qui naissent sur le trajet de l'axone ou à la surface du soma.

Il existe encore d'autres néoformations qu'on rencontre fréquemment dans les ganglions rachidiens atteints de poliomyélite: nous voulons parler des *excrescences fibrillaires en forme d'anses, à la surface du neurone.* Ces néoformations sont constituées par des fibres très fines de calibre égal, colorées intensément avec l'argent, qui naissent du protoplasma somatique ou axonique, et après un court trajet à l'intérieur de la capsule, se plient en anses et se soudent de nouveau à la masse protoplasmique qui leur a donné naissance. Ces anses sont, soit isolées les unes des autres, soit réunies en un système d'arcades qui se continuent entre elles, soit, ce qui arrive le plus souvent, anastomosées entre elles en un véritable réseau fibrillaire endo-capsulaire disposé à la périphérie de la cellule.

Ces anses fibrillaires sont aussi le résultat des processus néoformatifs qu'on peut rencontrer souvent dans les ganglions rachi-

diens provenant des individus normaux, mais jamais aussi abondantes et aussi richement développées et anastomosées que dans la poliomyélite ou dans d'autres affections qui touchent directement les ganglions nerveux.

Fernando de Castro explique leur formation par suite d'une hypertrophie neuro-fibrillaire localisée à une portion limitée de la charpente périphérique du soma, qui engendre l'apparition d'un petit mamelon. A un moment de l'évolution de ce mamelon, le protoplasma qui remplit les mailles des neuro-fibrilles hypertrophiées se perfore et une boutonnière prend naissance à cet endroit ; les neuro-fibrilles qui constituent la lèvre externe de cette boutonnière se condensent en un neurite, qui est l'anse qu'on observe à la surface de la cellule nerveuse. D'autres auteurs attribuent leur production à une action mécanique ou lytique, exercée par les cellules satellites, très nombreuses dans les cas pathologiques, sur le cytoplasma périphérique du neurone. Il nous semble que cette dernière explication ne correspond pas à la réalité parce que, dans la poliomyélite, ainsi que dans d'autres processus pathologiques aigus du ganglion nerveux, où les cellules avec expansion ansiformes anastomosées se trouvent en grande abondance, le nombre des cellules satellites se maintient sensiblement à la normale. Elles sont produites par des neurones en bon état de fonctionnement et expriment un processus réactionnel néoformatif.

Il résulte donc que nous pouvons constater la présence de néoformations à caractère régénératif du type des paraphytes, des expansions fibrillaires en anses et des pelotons péricellulaires, tout ausi bien dans la poliomyélite que dans d'autres affections qui intéressent le système nerveux. Leur extension à un grand nombre de cellules et le développement inusité qu'elles prennent dans ces circonstances pathologiques, permettent de les distinguer des formations identiques qu'on observe aussi, quelquefois, dans les ganglions spinaux des individus normaux.

CONCLUSIONS

La moelle épinière du singe est le lieu d'élection des localisations inflammatoires poliomyélitiques. Ce segment du névraxe en est le plus constamment et le plus profondément atteint par le virus de cette maladie. Les autres segments présentent aussi des lésions, mais à un degré moindre et inconstant. Les lésions produites par le virus poliomyélitique sont beaucoup plus intenses dans l'organisme humain que dans celui du singe.

Les hémorragies multiples et étendues qu'on rencontre souvent chez l'homme, soit au niveau des méninges, soit dans la substance grise de la moelle, particulièrement au niveau des cornes antérieures et dans la *pars intermedia*, sont réduites chez le singe à de simples extravasations sanguines constituant des petites hémorragies capillaires, visibles au microscope seulement.

Les lésions du tissu nerveux de la moelle et des autres segments du névraxe, dans la poliomyélite expérimentale, n'arrivent jamais à la production de ramollissement nécrotique et aux destructions profondes, qu'on rencontre si souvent dans la poliomyélite humaine.

A côté du tissu nerveux, c'est le tissu lymphoïde, celui qui réagit le plus dans la poliomyélite expérimentale. Les ganglions lymphatiques de la cavité abdominale, et en particulier les ganglions mésentériques, présentent toujours une hypertrophie et une hyperplasie des plus manifestes; mais l'appareil ganglionnaire lymphatique de l'abdomen réagit beaucoup plus intensément chez l'homme que chez le singe.

Nous avons constaté que cette réaction était plus développée chez les singes qui avaient reçu en plus de l'inoculation intracranienne, une seconde inoculation dans la cavité abdominale, que chez ceux qui avaient reçu simplement l'inoculation intracranienne. Cette constatation, associée au fait que nous avons trouvé presque toujours chez l'homme une énorme réaction lymphatique intra-abdominale, nous porte à croire que l'intestin, et par son intermédiaire la voie abdominale, joue un rôle important dans la pénétration et la dissémination du virus poliomyélitique dans l'organisme.

La rate réagit intensément par l'hyperplasie du tissu lymphoïde

périartériel, qui amène une énorme hypertrophie des corpuscules de Malpighi et particulièrement de ses centres germinatifs. Le tissu lymphoïde des cordons de Billroth, qui entoure les sinus veineux, est aussi le siège d'une prolifération notable de ses éléments. La destruction des globules rouges y est grande et la charge en pigment hématique des phagocytes de la rate est abondante. L'hypertrophie splénique, déterminée par l'hyperplasie du tissu lymphatique qui entoure le réseau artériel et veineux, peut fournir un signe de diagnostic histo-pathologique de grande valeur dans la poliomyélite.

La réaction du tissu lymphoïde n'est pas limitée simplement aux formations ganglionnaires lymphatiques de la cavité abdominale, mais elle s'étend au tissu lymphoïde de l'organisme entier.

La formation des manchons cellulaires autour des vaisseaux irriguant le névraxe en est une des manifestations réactionnelles concernant ce tissu. Le tissu nerveux ne prend aucune part à leur constitution.

A la période d'invasion, en général très courte, l'infection poliomyélitique provoque une forte polynucléose sanguine. A ce moment de la maladie, on constate une hyperhémie accompagnée d'œdème de tous les organes, particulièrement localisés au niveau des méninges et du névraxe.

Les polynucléaires contenus en très grand nombre à l'intérieur des capillaires sanguins ne manifestent leurs propriétés migratrices qu'au niveau du névraxe. C'est ici seulement qu'on peut constater une abondante diapédèse polynucléaire, soit à cause d'une particularité structurale favorable de la paroi des capillaires appartenant à cette région, soit consécutivement aux facteurs infectieux qui exercent un appel énergique sur ces éléments de défense. La diapédèse s'effectue avec une prédominance presque exclusive pour la substance grise du névraxe.

Une fois que les polynucléaires arrivent au milieu du tissu nerveux, ils dirigent leur action sur les neurones malades, qu'ils détruisent par phagocytose, constituant ce qu'on appelle « la neurophagie ». Cette neurophagie n'est pas toujours une nécrophagie, la phagocytose ne s'exerçant pas sur un cytoplasma tout à fait nécrotique, mais sur un cytoplasma qui conserve encore, quoique modifié, quelques-uns de ses constituants qui caractérisent son état vivant. Une des preuves en est la présence du réseau neuro-fibrillaire intra-cellulaire au moment où le neurone commence à être envahi par les polynucléaires, et sa conserva-

tion même lorsque ces derniers éléments pénètrent entre ses mailles, en les détruisant.

Les corpuscules microgliques poursuivent les polynucléaires, les rejoignent bientôt et s'associent à eux dans l'accomplissement du procesus neurophagique. Les histiocytes (cellules adventitielles) provenant du réseau capillaire sanguin prennent part aussi à cette phagocytose neuronale. A la fin du processus, la microglie, transformée en corpuscules granulo-graisseux, et les histiocytes bourrés de produits de désintégration nerveuse (macrophages), cherchent à pénétrer de nouveau au sein du tissu nerveux d'où ils sont venus.

A l'action de nettoyer cette cavité pleine de débris cellulaires, se joignent aussi les cellules satellites neuronales, autres que la microglie, en premier lieu l'oligodendroglie, qui, sans être pourvues de capacités phagocytaires par excellence, peuvent être capables, dans certaines circonstances, de pourvoir à la transformation des matières organiques en désagrégation.

La place restée libre, après la disparition des neurones, est comblée par la prolifération de la névroglie proprement dite (cicatrice névroglique).

Il existe une autre neurophagie à laquelle on peut donner le nom de « nécrophagie », s'effectuant sur des neurones dont le cytoplasma est arrivé préalablement à l'état nécrotique, et dont les agents actifs sont d'emblée les cellules microgliques sans l'intervention anticipée des polynucléaires. Cette neurophagie est de beaucoup moins fréquente que la première.

Les ganglions rachidiens sont aussi le siège des phénomènes inflammatoires qui aboutissent à la destruction neuronale par phagocytose. Le processus de neurophagie intra-ganglionnaire suit les mêmes étapes que celui du névraxe. Ce sont les polynucléaires qui ouvrent la scène; viennent ensuite les éléments de la capsule conjonctivo-réticulaire, qui montrent une forte hyperplasie. Ces derniers éléments pénètrent à travers la capsule névroglique formée par les cellules satellites, et s'associent aux polynucléaires dans l'action phagocytaire neuronale.

Les cellules satellites ganglionnaires ne prennent aucune part au processus de neuro-phagocytose. Elles gardent, durant tout le développement de ce processus, une passivité indiquée par la conservation du nombre de leurs éléments, de leur emplacement et de leur aspect normal. A ce point de vue, les cellules satellites se comportent de la même manière que les cellules de Schwann des nerfs périphériques, ou que les cellules névro-

gliques des centres nerveux. La névroglie des centres nerveux et les cellules satellites des ganglions rachidiens, éléments ayant la même origine embryonnaire que la cellule de Schwann, possèdent les mêmes propriétés biologiques. Elles n'interviennent pas activement dans les processus destructifs du tissu nerveux. Si, a un moment de l'évolution de la neurophagie, ces cellules peuvent se charger aussi de produits de décomposition organique, cette charge se fait par une sorte d'imprégnation de leur cytoplasma par des produits qui abondent dans le milieu où elles vivent. Ce n'est pas une phagocytose au sens strict du mot, ces cellules n'envoyant pas de pseudopodes cytoplasmiques qui puissent capturer les produits destinés à être transformés ou rejetés. Ce sont, au contraire, les corpuscules microgliques associés aux histiocytes au niveau du système nerveux central, et les histiocytes seuls au niveau du ganglion spinal, qui, dotés de propriétés biologiques propres à ce but, se chargent à remplir cette fonction.

L'épithélium épendymaire est, dès le début de la maladie, le siège des transformations qui aboutissent à la dislocation de ses éléments, engendrant des espaces qui favorisent la communication entre le canal et les éléments migrateurs du tissu nerveux. Ce fait peut expliquer la présence dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de la maladie, d'un nombre important de cellules mononucléaires type méso-lymphocyte.

La diminution de l'affinité tinctoriale pour les sels d'argent ou la perte totale de la colorabilité des neuro-fibrilles somatiques, indique une altération profonde et permanente de la structure neuronale.

Les canalicules intra-cellulaires de Golgi subissent des altérations sous forme de dilatations multiples sur leur trajet, de fragmentations en petits tronçons disposés en croissants, ou sous forme de petites mottes ou de fines granulations poussiéreuses, allant jusqu'à la dissolution de la matière constituant cet appareil dans la masse cytoplasmique du neurone.

D'autres éléments nerveux, à distance des foyers dégénératifs ou nécrotiques, engendrent des néoformations cytoplasmiques de nature régénérative, comme une réponse aux irritations légères dont ils sont l'objet. L'hypertrophie du réseau neuro-fibrillaire intra-cellulaire, les paraphytes intra et extra-capsulaires, les pelotons péricellulaires, les formations neuritiques en anses simples ou anastomosées, disposées à la périphérie de la cellule nerveuse des ganglions rachidiens, sont des formations régénératives qui rentrent dans le cadre de la régénération collatérale décrite par Nageotte dans le tabes.

ÉTUDES HISTO-PATHOLOGIQUES DANS LA POLIOMYÉLITE HUMAINE ET EXPÉRIMENTALE DU SINGE

par

Alexandre TUPA

PLANCHES

Planche I.

(Fixation Bouin, coloration hématoxyline-éosine.
Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, canal épendymaire. *b*, manchon cellulaire périvasculaire. *c*, artère. *d*, veine. *v*, vaisseau. *f*, centre germinatif du follicule Malpighi *(g)*. *p*, polynucléaire.

Fig. 1. — Manchons cellulaires périvasculaires autour des ramifications des vaisseaux du sillon antérieur de la moelle; en bas, ébauches de manchons périvasculaires autour des vaisseaux juxta-épendymaires. (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 2. — Les mêmes vaisseaux, à un plus fort agrandissement. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 3. — Manchon cellulaire périvasculaire autour de la veine spinale antérieure, énormément dilatée; l'artère en est complètement dépourvue. (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 4. — Quatre follicules de Malpighi de la rate, avec hypertrophie de leur centre germinatif. (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 5. — Follicule de Malpighi à un plus fort agrandissement. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 5 *bis*. — Manchon cellulaire périvasculaire constitué par de nombreux polynucléaires, autour duquel s'organise un foyer inflammatoire diffus, riche en polynucléaires.

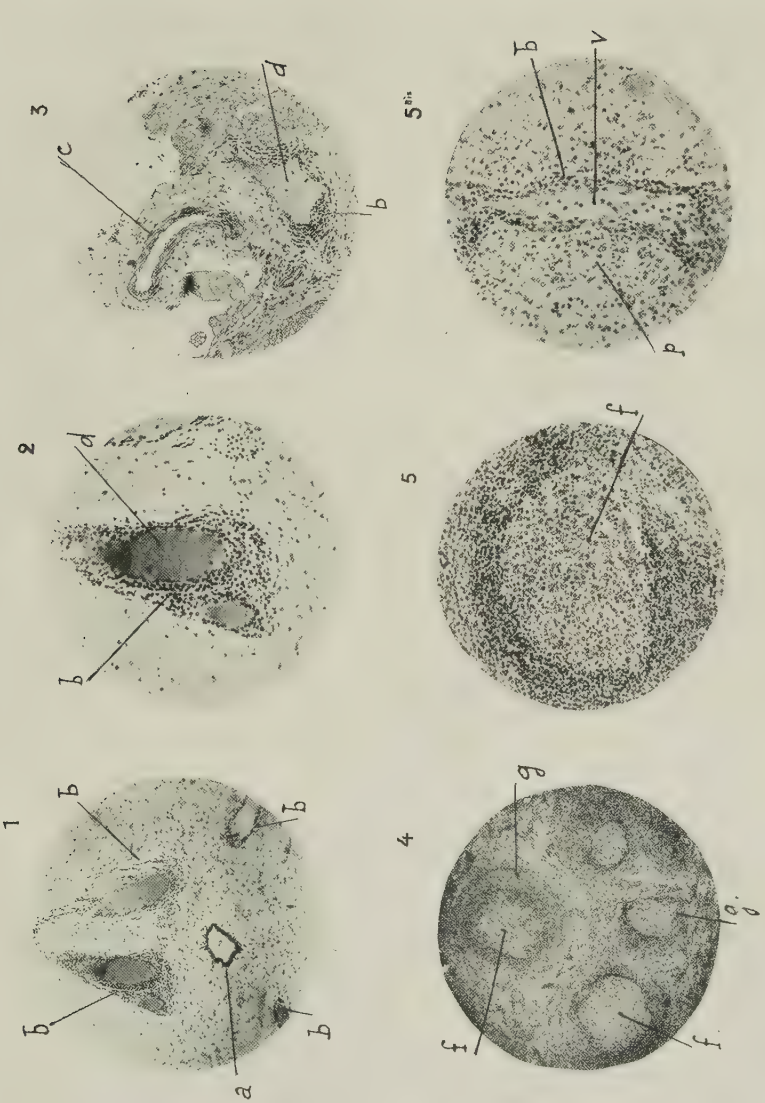

1
b
b
b
b
a
b
2
d
b
3
c
d
b
4
g
f
g
f
5
f
5 bis
b
v
p

Planche II.

Ganglion lymphatique. (Fixation Bouin, coloration hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, capsule. *b*, septa. *c*, follicule lymphatique. *d*, zone corticale. *e*, cordon lymphatique. *f*, sinus lymphatique. *g*, follicule lymphatique cordonnal.

Fig. 6. — Ganglion lymphatique mésentérique de singe mort de tuberculose; absence de centre germinatif folliculaire. (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 7. — Ganglion lymphatique mésentérique dans la poliomyélite expérimentale du singe, avec nombreux follicules hypertrophiés dans la substance corticale et forte hyperplasie du tissu lymphoïde voisin. Enorme hypertrophie des centres germinatifs des follicules. (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 8. — Dilatation des sinus lymphatiques, avec épanchement séro-albumineux dans un ganglion mésentérique (poliomyélite aiguë). (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 9 et 10. — Œdème de la substance médullaire du ganglion mésentérique; dilatation des sinus lymphatiques par une abondante sérosité albumineuse, dans un cas de poliomyélite aiguë; follicule lymphatique sur le trajet d'un cordon lymphatique.

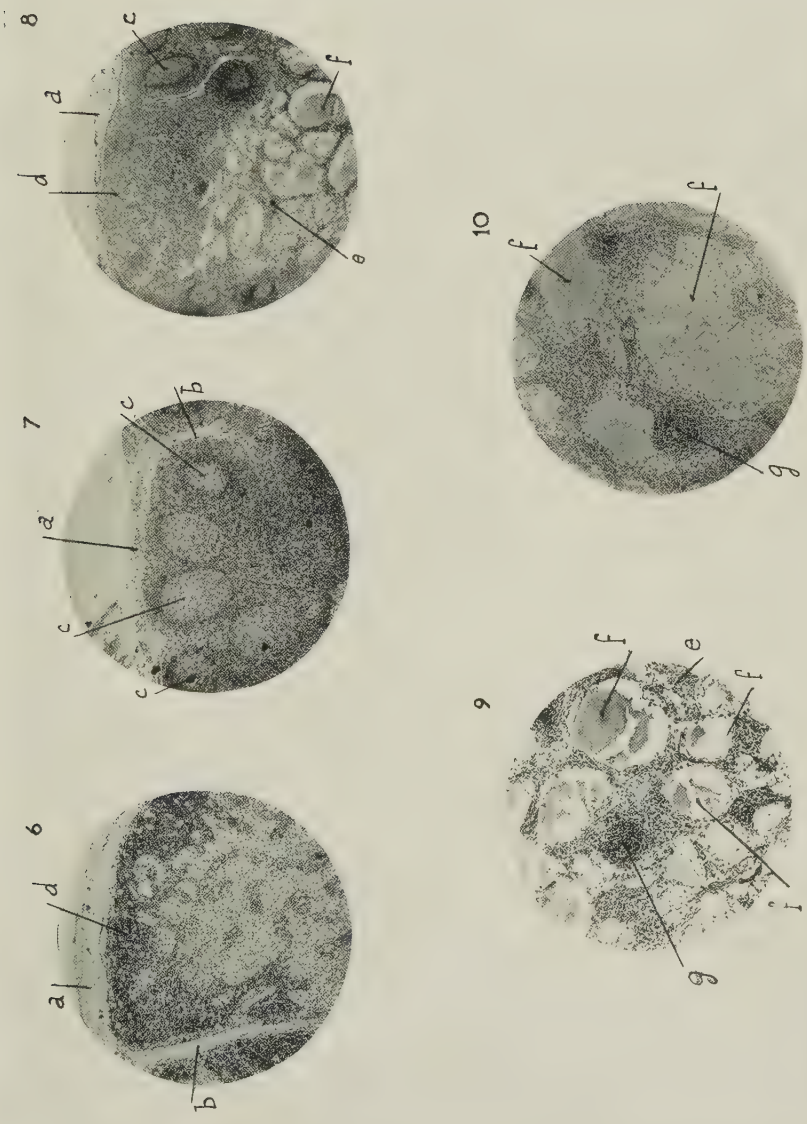

6
a
d
b
7
c
b
a
c
c
8
c
a
d
f
e
9
f
e
f
i
g
10
f
f
g

Planche III.

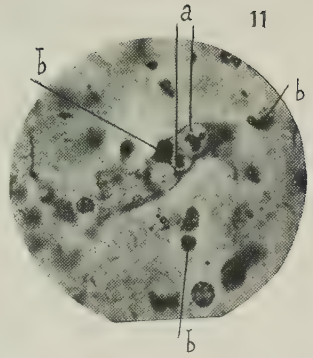
Microglie. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, méthode Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

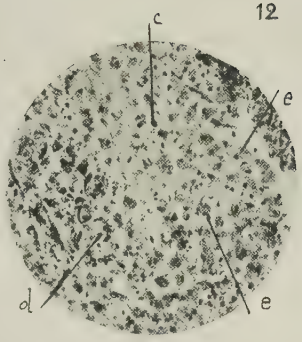
a, polynucléaire. *b*, noyau de microglie. *c*, centre du foyer d'inoculation. *e*, microglie transformée en corpuscule granulo-graisseux.

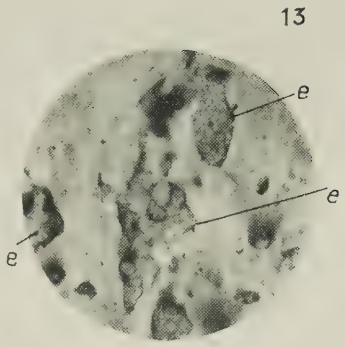
Fig. 11. — Microglie, phagocytant plusieurs polynucléaires. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

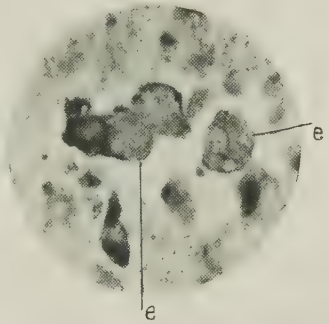
Fig. 12. — Foyer d'inoculation intra-cérébrale; au centre, détritus cellulaire ; en dehors, la microglie sous forme de corpuscules granulo-graisseux; vers la périphérie, une forte réaction microgliale; les modifications morphologiques de la microglie expriment la transformation graduelle en corpuscule granulo-graisseux. (Obj. Zeiss n° 20.)

Fig. 14 et 15. — Différents stades de transformation de la microglie en corpuscule granulo-graisseux, dans le foyer d'inoculation intra-cérébrale. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)









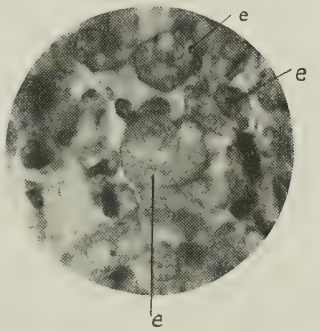


PLANCHE III

Planche IV.

Microglie. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, méthode Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, cellule de microglie. *b*, cellule nerveuse. *c*, vaisseau. *d*, foyer microglial.

Fig. 16, 17 et 18. — Microglie de l'écorce cérébrale (hémisphère intact) vue aux différents agrandissements; modifications légères de sa morphologie au cours de la poliomyélite.

Fig. 19. — Foyers de prolifération microgliale périvasculaire (protubérance). (Obj. Zeiss 2.)

Fig. 20. — Deux foyers microgliques dans la substance grise du bulbe, à point de départ probablement vasculaire. (Obj. Zeiss 20.)

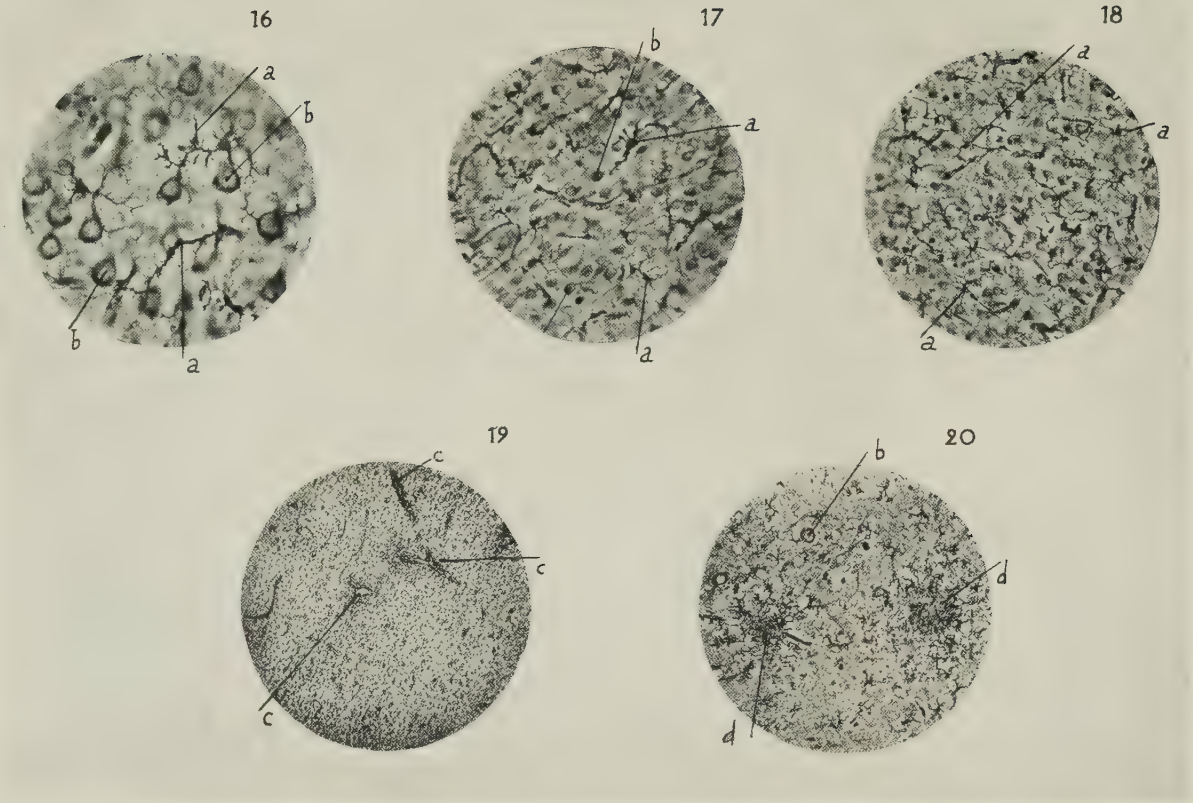

16
a
b
b
a
17
b
a
a
18
a
a
a
19
c
c
c
20
b
d
d

Planche V.

Microglie. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, méthode Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *b*, microglie. *c*, épendyme. *v*, vaisseau.

Différents aspects de réaction de la microglie dans la substance grise des cornes antérieures de la moelle ; réaction en foyer périneuronal (fig. 21, 22) ; réaction diffuse (fig. 23) ; réaction périvasculaire ou péri-épendymaire (fig. 24, 25 et 26). On remarque l'hypertrophie du corps de la microglie et le raccourcissement de ses prolongements cytoplasmiques épaissis. Intense hyperplasie de la microglie.

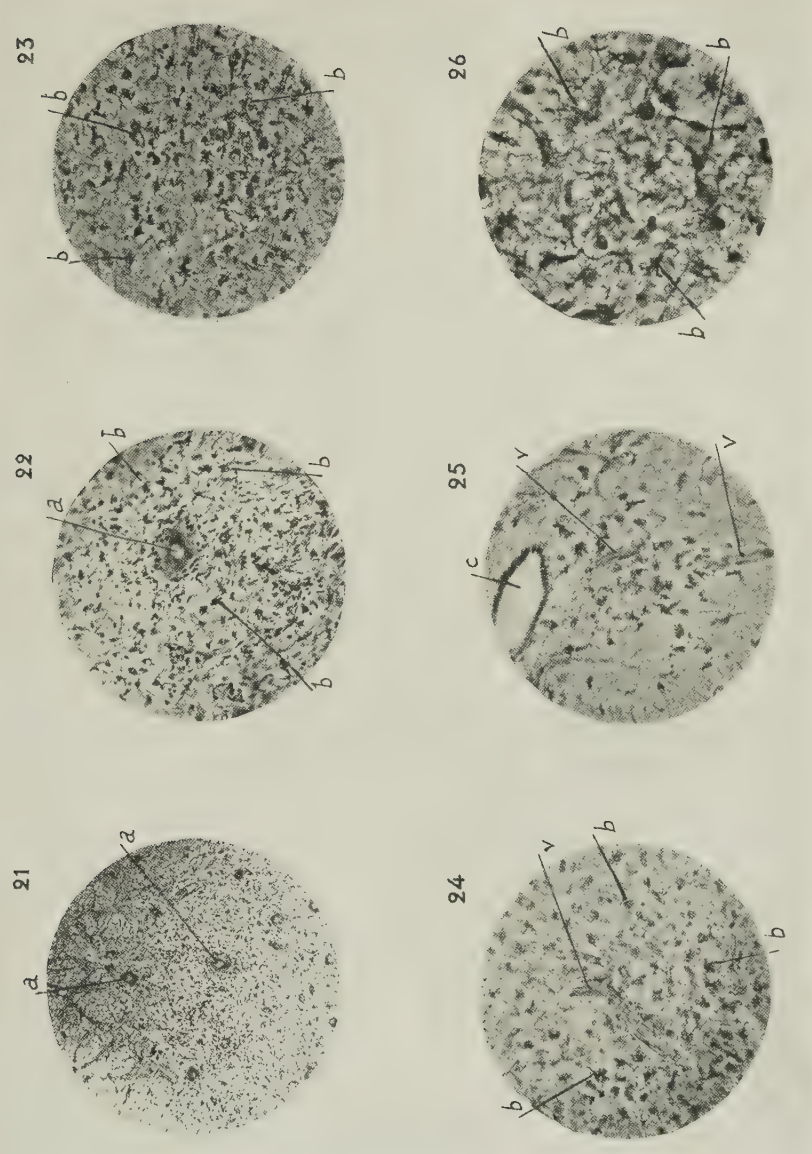

21
a
a
d
22
a
b
b
b
23
b
b
b
24
v
b
b
b
25
v
v
c
26
b
b
b

Planche VI.

Canal épendymaire avec son épithélium.
(Fixation Bouin, coloration hématoxyline-éosine.
Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *b*, épithélium épendymaire. *c*, canal de l'épendyme. *d*, cellule à l'intérieur du canal épendymaire.

Fig. 27. — Région épendymaire avec son épithélium provenant d'un singe à l'état normal. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 28 et 29. — Région épendymaire d'un singe avec poliomyélite aux premiers stades de l'infection. On remarque la présence d'éléments figurés à l'intérieur du canal, l'augmentation du nombre des noyaux microgiques dans la substance gélatineuse périépendymaire, et l'épithélium épendymaire en voie de modifier son arrangement. Dans la figure 28, on voit clairement les stries radiaires qui partent de l'épithélium et se perdent dans la substance nerveuse. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 30 et 31. — Même région, à un stade plus avancé de la maladie; à l'intérieur du canal, il existe un exsudat albumineux et des cellules; l'épithélium est complètement bouleversé et ses cellules se disposent en deux étages; de nombreux noyaux microgliques pénètrent parmi les cellules épithéliales et se dirigent vers le canal épendymaire. (Obj. Zeiss 40.)

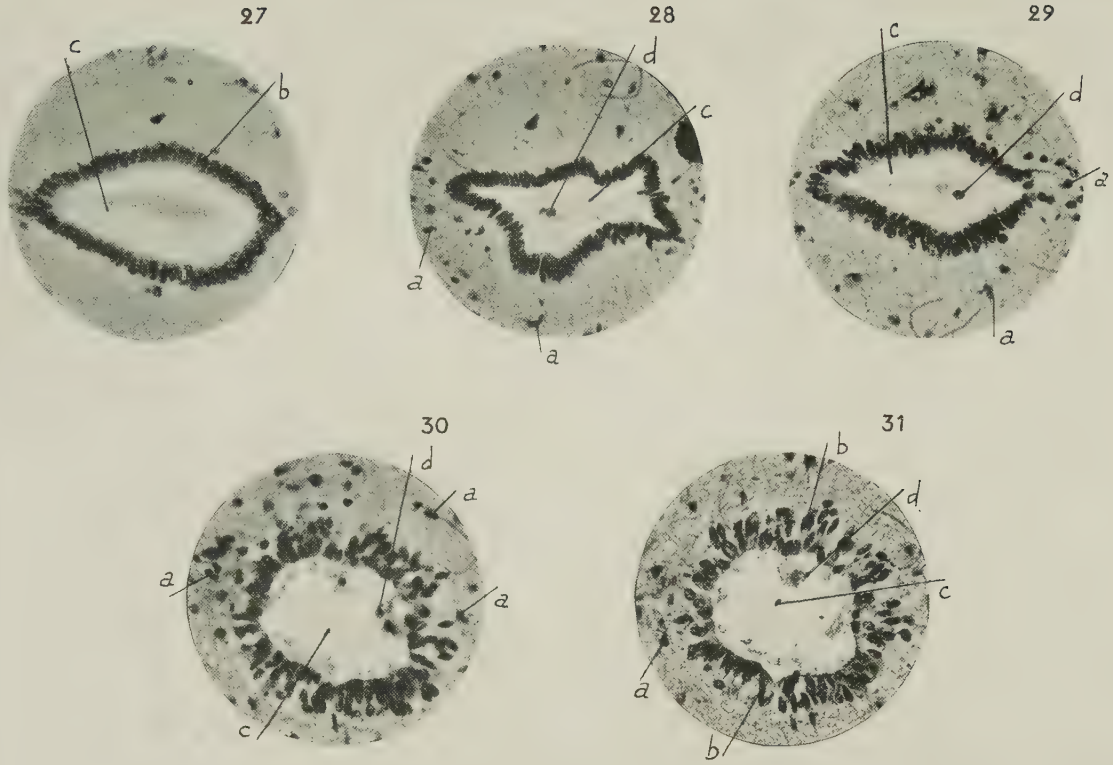

27
c
b
28
d
c
a
a
29
c
d
a
a
30
d
a
a
a
c
31
b
d
c
a
b

Planche VII.

Canal épendymaire avec son épithélium.
(Fixation Bouin, coloration hématoxyline-éosine.
Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *b*, épithélium épendymaire. *c*, canal de l'épendyme. *d*, éléments figurés à l'intérieur du canal. *e*, manchon cellulaire périvasculaire.

Fig. 32-36. — Représentent l'épithélium épendymaire à l'état de dislocation de ses éléments et de bouleversement de leur arrangement. On remarque un abondant épanchement séro-fibrineux contenant de nombreuses cellules à l'intérieur du canal (fig. 33 et 34), et une dislocation profonde des cellules épithéliales, laissant entre elles des espaces par où différentes espèces cellulaires migratoires de la moelle pénètrent à l'intérieur du canal (fig. 32, 33 et 34 : obj. Zeiss 40; fig. 35 et 36 : obj. Zeiss 20).

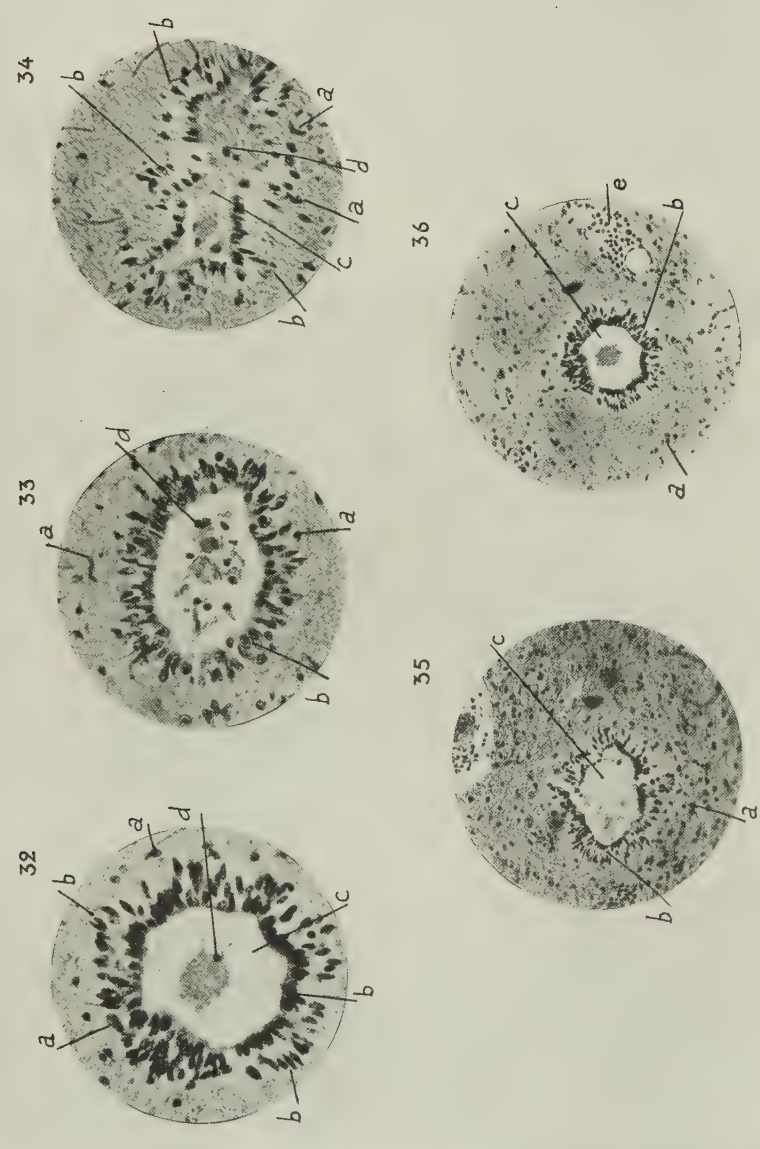

32
a
b
a
d
c
b
b
33
a
d
a
b
34
b
b
a
d
a
c
b
35
c
a
b
36
c
e
b
a

Planche VIII.

Poliomyélite expérimentale du singe. Migration des cellules microgliques à travers la paroi du canal épendymaire. Coupes transversales pratiquées à des niveaux différents de la moelle (cervicale, dorsale et dorso-lombaire). (Imprégnation au carbonate d'argent, Hortega. Microphoto imm. 1/12, Zeiss-Phocus.)

a, cellules de microglie. *b*, Epithélium épendymaire. *c*, canal épendymaire.

Fig. 37. — Cellule microglique poussant ses prolongements entre les cellules de l'épendyme.

Fig. 38. — *Même stade* (fig. 39, 40, 41 et 43 : cellules microgliques [migration plus avancée]). *a*, en train de traverser la barrière épithéliale de l'épendyme, et *a'*, cellules microgliques déjà à l'intérieur du canal épendymaire (fig. 42 : cellule de microglie [en sablier], ayant partiellement pénétré dans le canal épendymaire).

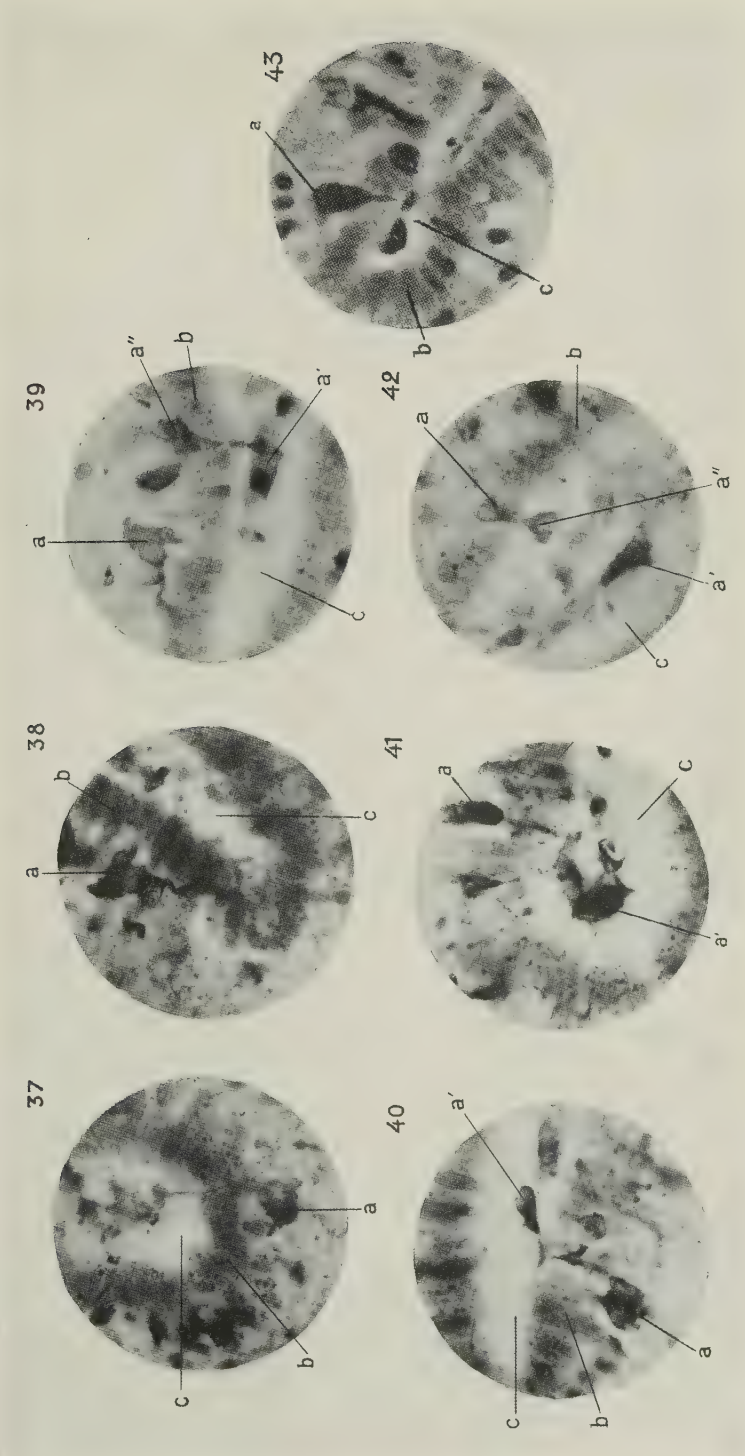

37
a
b
c
38
a
b
c
39
a
a''
b
a'
c
40
a'
a
c
b
41
a
c
a'
42
a
b
a''
a'
c
43
a
b
c

Planche IX.

Microglie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine [fig. 44 et 45] ; fixation au formol-bromure et imprégnation à l'argent ammoniacal, procédé Hortega [fig. 46-48]. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, cellule de microglie « en bâtonnet ». *b*, cellule microglique « laminaire », *c*, polynucléaire. *e*, vaisseau avec manchon cellulaire *(d)*. *f*, neurone.

Fig. 44 et 45. — Microglie de la substance grise de la moelle *(pars intermedia)* présentant de nombreux noyaux en bâtonnet migrant vers les régions envahies par les polynucléaires. (Obj. Zeiss 10 et 20.)

Fig. 46. — Microglie à forme laminaire (satellite neuronale) collée contre le prolongement cytoplasmique d'une cellule motrice de la corne antérieure. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 47 et 48. — Deux exemplaires de cellule microglique à forme laminaire de la substance grise de la moelle, envoyant des pseudopodes cytoplasmiques vers les polynucléaires, qui se trouvent à proximité. (Obj. Zeiss 40.)

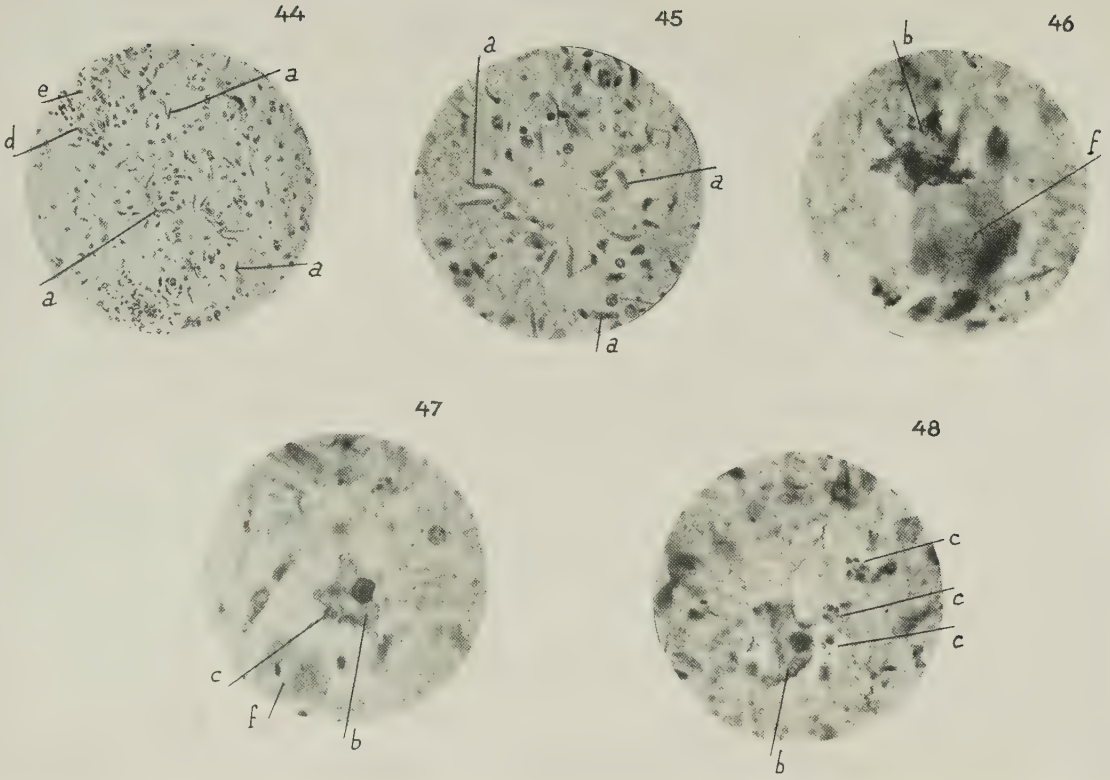


PLANCHE IX

Planche X.

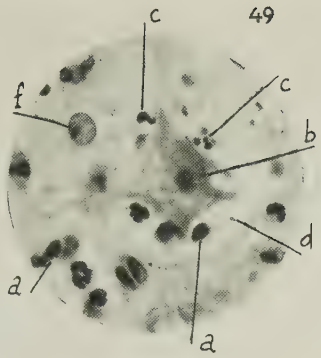
Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

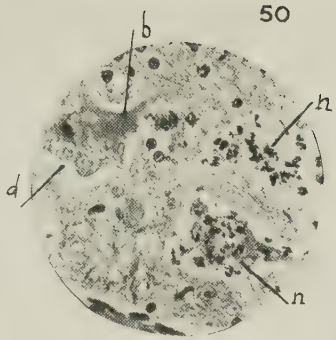
a, noyau de microglie. *b*, neurone. *c*, polynucléaire. *d*, œdème périneuronal. *f*, macroglie. *n*, groupe cellulaire neurophagique.

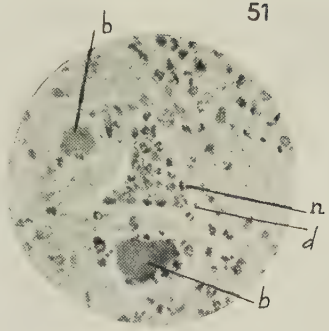
Fig. 49. — Neurone moteur de la moelle, à cytoplasma vacuolaire et à noyau pycnotique, entouré d'un espace vide créé par l'œdème, dans lequel on aperçoit des polynucléaires et des cellules microgliques. (Obj. Zeiss 40.)

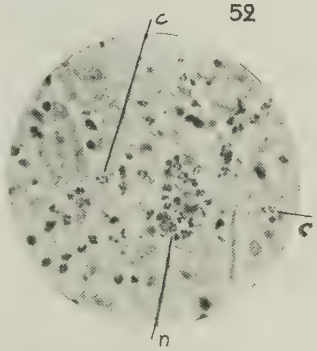
Fig. 50-53. — Divers groupes cellulaires neurophagiques constitués presque exclusivement par des polynucléaires; à côté, il existe des neurones en état de nécrose avancée, épargnés par les polynucléaires (fig. 50), ou entourés à distance par eux (fig. 51). Le tissu de la substance grise est parsemé de rares polynucléaires. (Obj. Zeiss 20.)

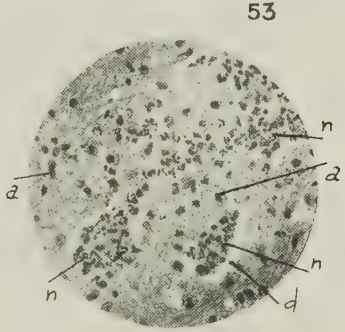
Fig. 54. — Groupe cellulaire neurophagique formé par des polynucléaires et par quelques cellules microgliques; à la partie inférieure de la figure, deux polynucléaires en train de pénétrer dans un groupe de cellules neurophages. (Obj. Zeiss 40.)


49
c
f
c
b
d
a
a


50
b
h
d
n


51
b
n
d
b


52
c
c
n


53
n
a
a
n
n
d

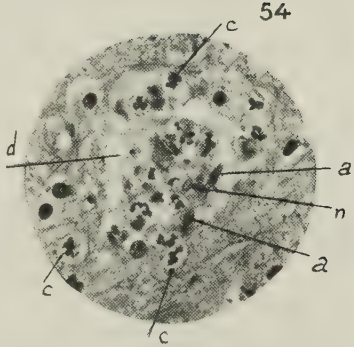

54
c
d
a
n
a
c
c

Planche XI.

Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *b*, neurone. *c*, polynucléaire. *d*, œdème périneuronal. *f*, macroglie. *n*, groupe cellulaire neurophagique.

Fig. 55. — Groupe cellulaire neurophagique à la période incipiente de la poliomyélite, constitué exclusivement par des polynucléaires et entouré d'un espace vide (œdème). C'est le même groupe que celui de la figure 51, vu à l'immersion.

Fig. 56. — Groupe cellulaire neurophagique appartenant à une période plus avancée de la maladie; on observe des noyaux de polynucléaires intacts, ou en caryorrhexis ou caryolyse ; quelques noyaux de microglie se trouvent déjà à l'intérieur du groupe, tandis qu'un autre est surpris pendant son passage vers le groupe. Dans le tissu nerveux voisin, on distingue quelques noyaux de microglie, sans modifications morphologiques. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

Fig. 57-59. — Neurones entourés par un espace œdémateux; le cytoplasma est troué par des polynucléaires arrivés en petit nombre, se logeant dans les vacuoles qu'ils produisent par protéolyse. La réaction cellulaire inflammatoire du tissu périneuronal est presque inexistante. (Obj. Zeiss 40.)

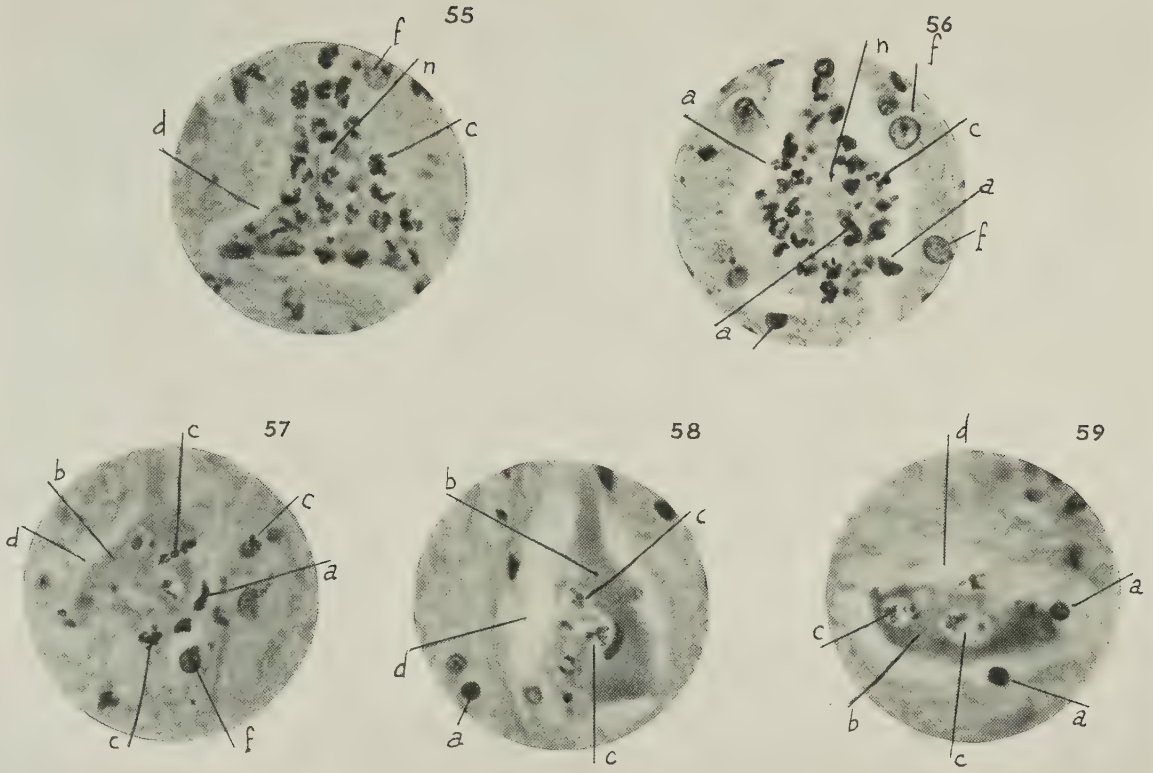

55
f
n
d
c
56
n
f
a
c
a
f
a
57
c
b
c
d
a
c
f
58
b
c
d
a
c
59
d
a
c
b
a
c

Planche XII.

Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *b*, neurone. *d*. œdème périneuronal. *f*, macroglie.

Fig. 60-62. — Différents stades de formation des groupes cellulaires neurophagiques purement microgliques. On remarque comment les corpuscules microgliques pénètrent peu à peu à l'intérieur du cytoplasma nécrotique du neurone, sans qu'il existe aucune réaction inflammatoire dans le tissu nerveux adjacent. Le neurone est isolé du tissu environnant par un espace œdémateux, nettement visible. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 63-65. — Groupes cellulaires neurophages, purement microgliques, vus à l'immersion. On remarque le polymorphisme des noyaux microgliques et leur passage à travers l'espace œdémateux périneuronal vers le groupe neurophagique (fig. 64). Quelques noyaux de la microglie assistent passivement au processus de phagocytose ; d'autres noyaux présentent un début de transformation morphologique, indiquant une certaine activité réactionnelle.

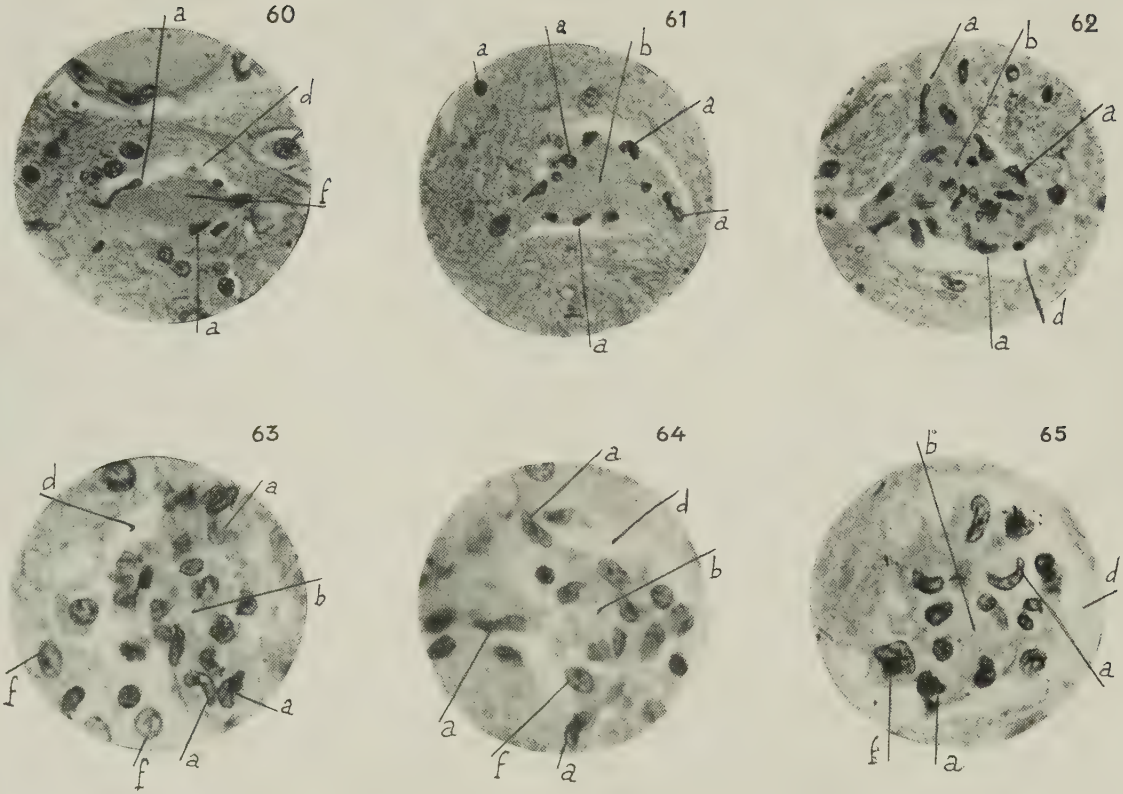


PLANCHE XII

Planche XIII.

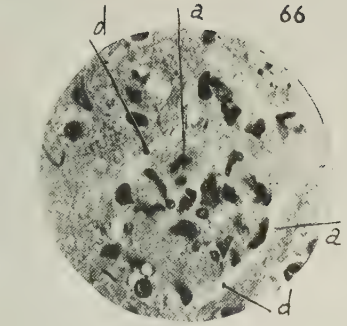
Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

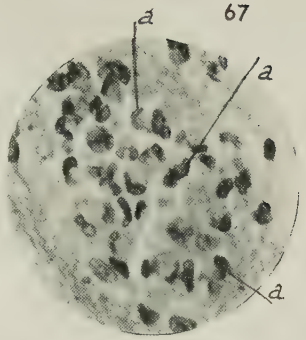
a, noyau de microglie. *c*, polynucléaire. *d*, œdème périneuronal. *f*, macroglie.

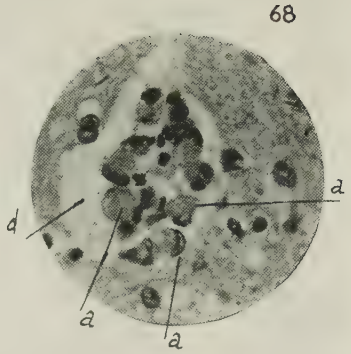
Fig. 66. — Bloc de cellules neurophages, formé par la microglie contenant des restes de noyaux polynucléaires; on remarque des fissures centrales qui indiquent un commencement de fragmentation du bloc; les fissures, autour du bloc, représentent l'espace œdémateux périneuronal. (Obj. Zeiss 40.)

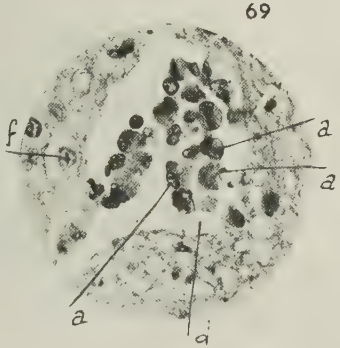
Fig. 67. — Cellules microgliques constituant un groupe neurophagique, en train de s'isoler; l'espace périneuronal, étant rempli par des corpuscules, n'apparaît pas sur la préparation. (Obj. Zeiss 40.)

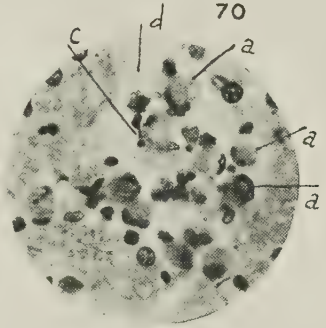
Fig. 68-71. — Transformation de la microglie en corpuscules granulo-graisseux après la neuro-phagocytose; leur dispersion à l'intérieur de la cavité occupée antérieurement par le neurone, et la tendance à pénétrer dans le tissu nerveux environnant. La macroglie peut s'associer quelquefois au groupe de cellules neurophages (phase finale) (fig. 71). (Obj. Zeiss 40.)











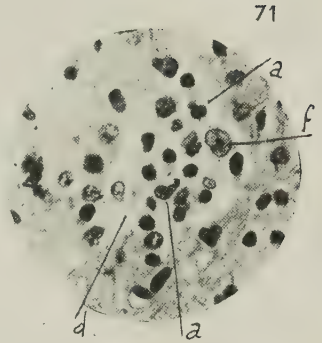


PLANCHE XIII

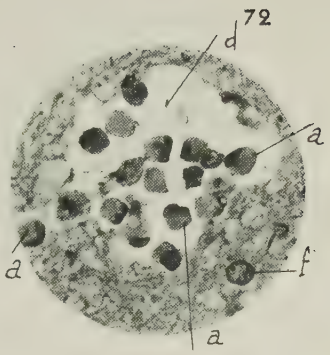
Planche XIV.

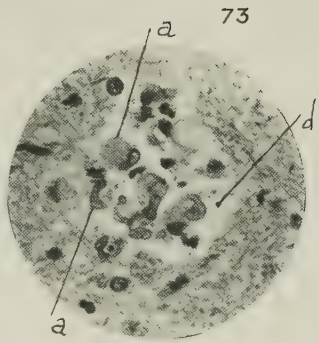
Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine, ou à l'hématoxyline ferrique. Microphoto Zeiss-Phocus.)

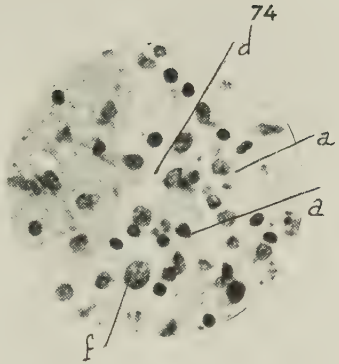
a, microglie (corpuscule granulo-graisseux). *d*, ancienne cavité neuronale. *f*, macroglie, *g*. boule axonique. *h*, groupe de cellules neurophages.

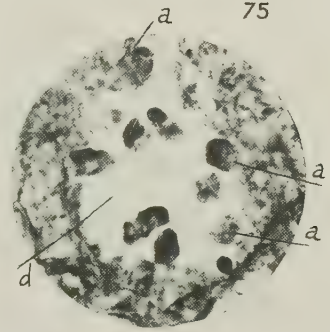
Fig. 72-76. — Corpuscules granulo-graisseux dispersés à l'intérieur de la cavité neuronale; leur nombre diminue au cours du processus neurophagique, par suite de leur passage au sein du tissu nerveux bordant cette cavité. Quelques rares cellules de macroglie, ayant pénétré dans la cavité, aident les neurophages. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

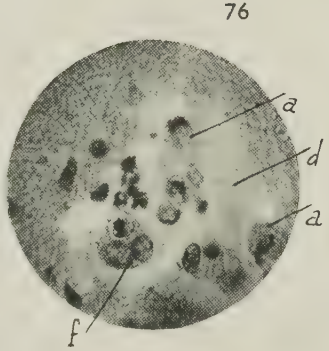
Fig. 77. — Vue d'ensemble d'un territoire limité de la substance grise médullaire possédant quelques groupes cellulaires neurophages en voie de dispersion. On observe deux formations sous forme de boules enfermées dans des cavités à bords réguliers et sans aucun élément à l'intérieur; ces boules appartiennent aux cylindraxes lésés. (Obj. Zeiss 20.)











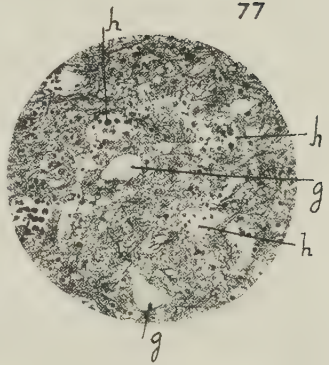


PLANCHE XIV

Planche XV.

Neurophagie. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, procédé Hortega pour la microglie. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *c*, polynucléaire.
d, œdème périneuronal. *f*, macroglie (oligodendroglie). *v*. vaisseau sanguin.

Chaque figure représente un groupe cellulaire neurophagique constitué presque exclusivement par des polynucléaires, — un espace étroit sépare ces groupes du tissu nerveux environnant (espace périneuronal) ; quelques rares noyaux de microglie se trouvent au milieu de ces groupes (fig. 78, 81), ou dans le tissu nerveux de la substance grise.

A la partie inférieure du groupe neurophagique (fig. 78), on distingue une cellule à grand noyau rond et à cytoplasma abondant, touchant d'un côté le tissu nerveux et de l'autre côté le groupe neurophagique, auquel elle s'associe, en phagocytant les polynucléaires en désagrégation.

A gauche du groupe (fig. 70), une grande cellule à cytoplasma vacuolaire et à noyau arrondi, peu visible. Aux deux extrémités des figures 80 et 83, deux grandes cellules à cytoplasma vacuolaire, contenant quelques débris de polynucléaires.

Les figures 81 et 82 montrent aussi de pareilles cellules, phagocytant les polynucléaires. Leur siège est toujours périphérique, par rapport au groupe neurophagique, et en connexion étroite avec le tissu nerveux environnant. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

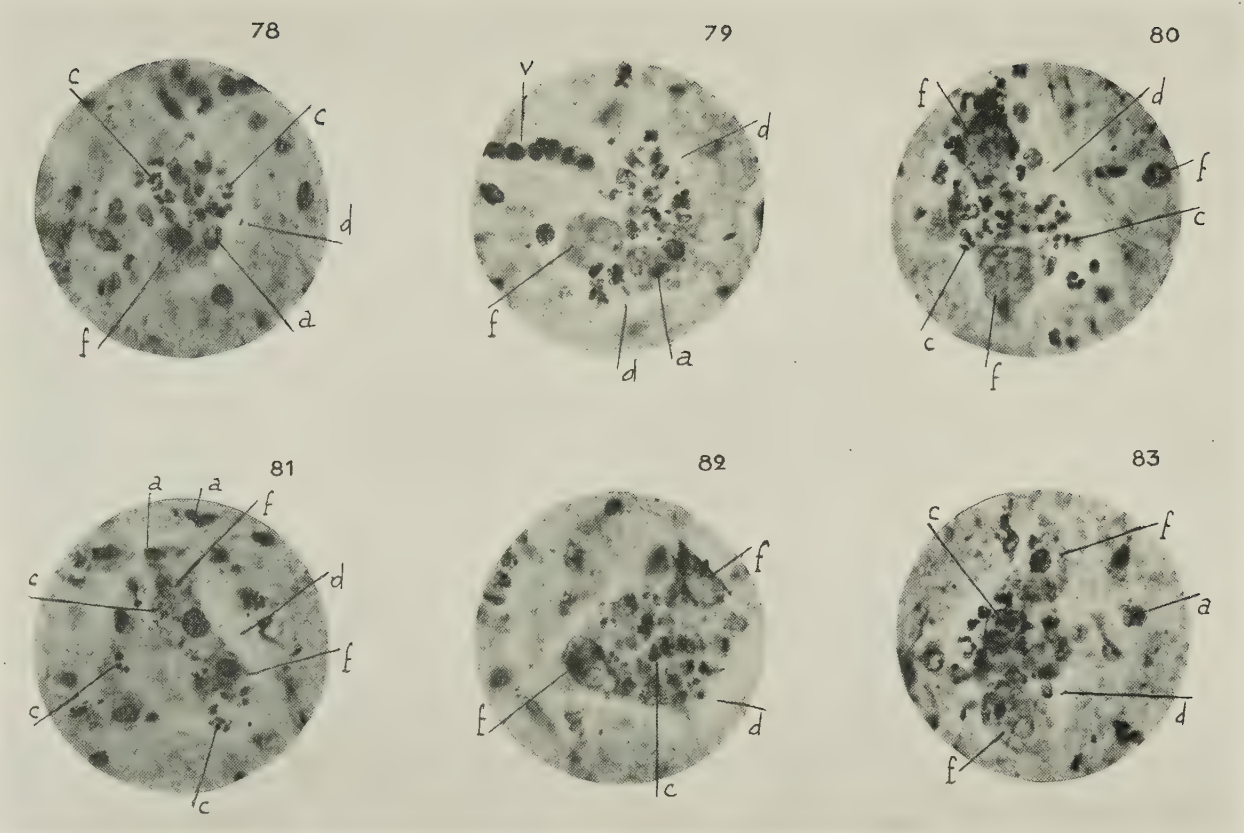

78
c
c
d
a
f
79
v
d
f
d
a
80
f
d
f
c
c
f
81
a
a
f
c
d
f
c
c
82
f
f
d
c
83
c
f
a
d
f

Planche XVI.

Neurophagie. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, procédé Hortega pour la microglie. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, noyau de microglie. *c*, polynucléaire.
d, œdème périneuronal. *f*, macroglie (oligodendroglie).

Fig. 84-89. — Groupes cellulaires neurophages de la corne antérieure, composés de polynucléaires plus ou moins abondants. A la périphérie de ces groupes, on aperçoit une ou deux cellules à grand noyau arrondi, nucléolé et à cytoplasma abondant, vacuolaire, rempli de débris cellulaires phagocytés.

Ces grandes cellules ne quittent jamais leur place, périphérique par rapport au groupe neurophagique, et on ne les rencontre pas au milieu des groupes neuronophages. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

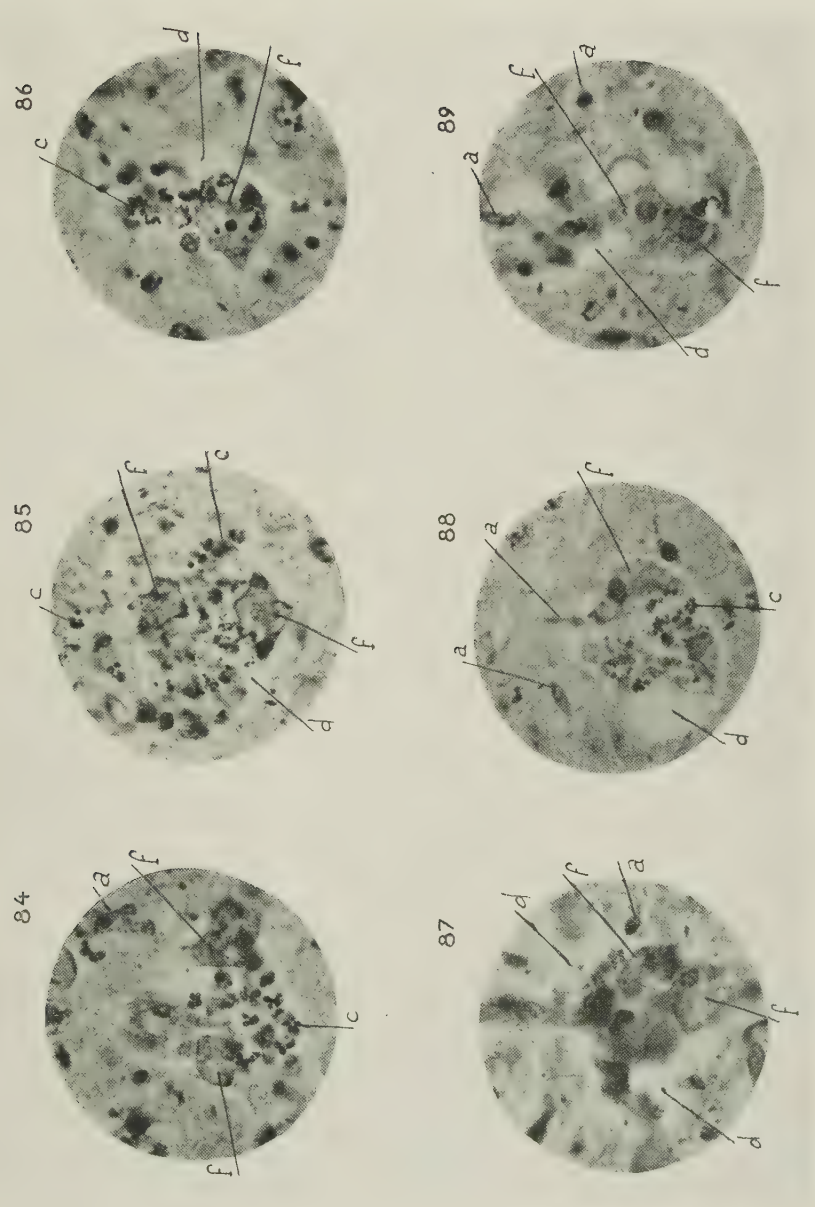

84
a
f
c
f
85
c
f
c
c
f
d
86
d
f
c
87
d
f
a
f
d
88
a
f
a
c
d
89
a
f
a
f
d

Planche XVII.

Altérations neuro-fibrillaires. (Imprégnation à l'oxyde d'argent ammoniacal, procédé Bielschowsky sur bloc. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *b*, groupe de cellules neurophages. *c*, boule axonique. *d*, dilatation neuritique. *e*, axones variqueux. *v*, vaisseau.

Fig. 90. — Neurones dont la charpente neuro-fibrillaire est intacte, siégeant à côté de neurones partiellement ou complètement phagocytés (corne antérieure).

Fig. 91-93. — Neurones détruits par les phagocytes, laissant à leur place des lacunes contenant quelques-unes de ces cellules; quelques neurones envahis par les phagocytes conservent encore des restes de la charpente neuro-fibrillaire. Le réseau fibrillaire, qui constitue le fond de la substance grise médullaire, est profondément modifié. Dans la figure 92, on voit des trajets axoniques variqueux.

Fig. 94-95. — Deux aspects du réseau neuro-fibrillaire fondamental de la substance grise médullaire, très altéré; on aperçoit des irrégularités et des dilatations sur le trajet des axones interrompus. La cavité qui renferme la boule axonique ne contient aucun élément, contrairement à celle qui avait abrité le neurone.

90
91
92
93
94
95

Planche XVIII.

Altérations neuro-fibrillaires. (Imprégnation à l'oxyde d'argent ammoniacal, procédé Bielschowsky sur bloc. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, corps du neurone. *n*, noyau. *n'* nucléole. *p*, prolongement du neurone. *c*, cellules phagocytes (microglie).

Fig. 96. — Perte partielle de l'argyrophilie du réseau neuro-fibrillaire intracellulaire, alternant avec une légère neurolyse dans certaines régions (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

Fig. 97. — Perte de l'argyrophilie de la charpente neuro-fibrillaire somatique contrastant avec la neurolyse et l'hypercolorabilité des dentrites. On distingue vaguement les ombres nucléaires des cellules microgliques ou autres, autour du neurone. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

Fig. 98-101. — Neurones envahis par des phagocytes (polynucléaires ou microgliques). On distingue les restes de la charpente neuro-fibrillaire somatique, profondément altérée, logeant dans ses mailles les phagocytes. Les prolongements cytoplasmiques du neurone opposent une résistance plus grande à la désagrégation; leur réseau neuro-fibrillaire, profondément modifié, reste visible même après la disparition totale du soma. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

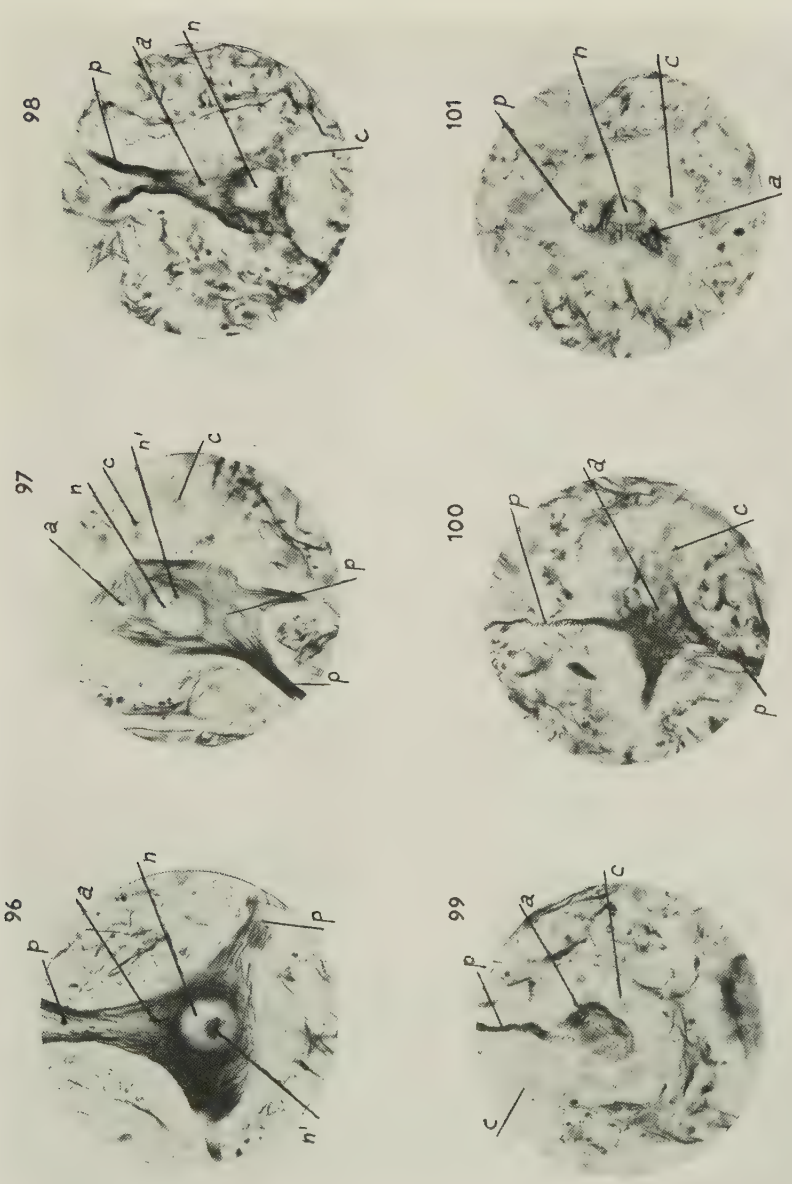

96
p
a
n
p
n'
97
a
n
c
n'
c
p
p
98
p
a
n
c
99
p
a
c
c
100
p
a
c
p
101
p
n
c
a

Planche XIX.

Appareil réticulaire interne de Golgi. (Imprégnation à l'argent, procédé Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, corps du neurone. *n*, noyau. *c*, prolongements microgliques. *g*, appareil de Golgi. *v*, vaisseau.

Fig. 102-106. — Divers aspects de l'appareil réticulaire interne de Golgi, des neurones médullaires, en état d'altération : mottes argentophiles, formations en croissant, fragmentation granulaire ou poussiéreuse; état de dissolution de la matière constituant cet appareil.

Fig. 102-104 (à l'immersion 1/12).

Fig. 105-106 (à l'objectif Zeiss 20).

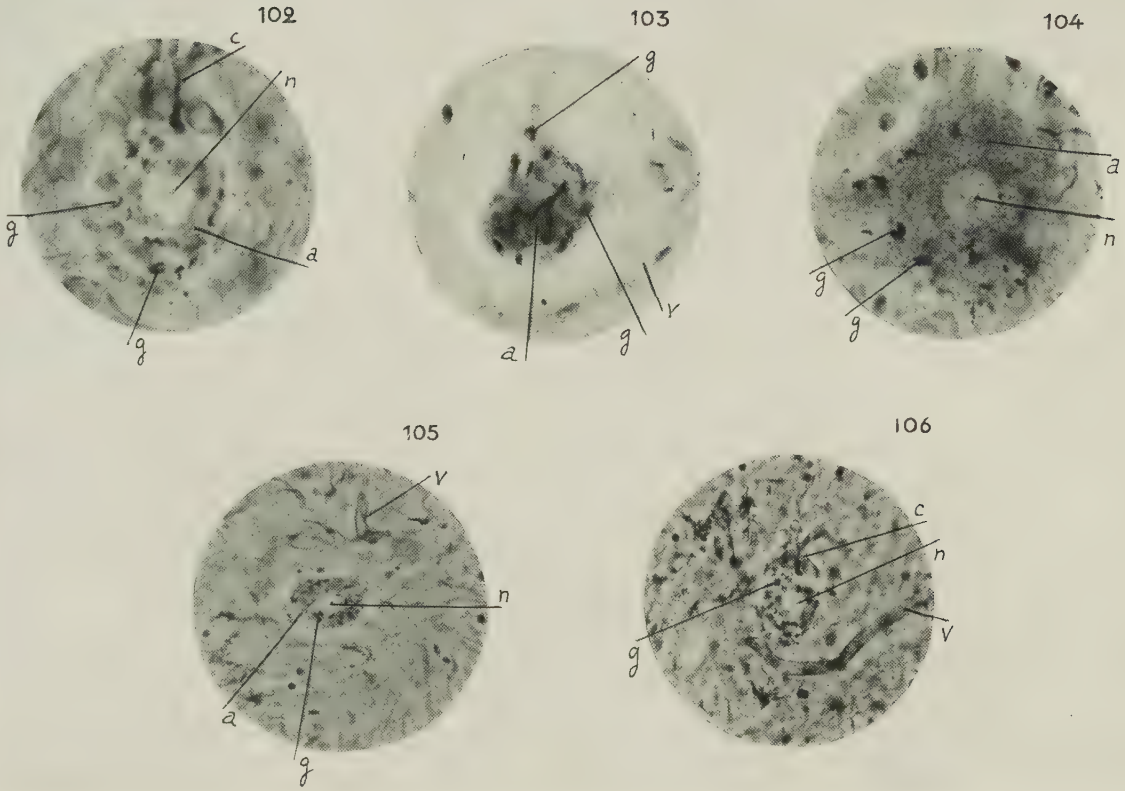

102
c
n
g
a
g
103
g
a
g
V
104
a
n
g
g
105
V
n
a
g
106
c
n
g
V

Planche XX.

Ganglion rachidien. Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *b*, groupe de cellules neurophages. *i*, zone interstitielle (interneuronale). *m*, noyau de phagocyte. *s*, cellules satellites.

Fig. 107. — Vue d'ensemble partielle d'une région ganglionnaire; on distingue des neurones bien conservés et des groupes neurophages; tissu interstitiel avec abondante réaction cellulaire. (Obj. Zeiss 10.)

Fig. 108. — La même, à un plus fort grossissement; le tissu périneuronal présente une forte réaction inflammatoire (Obj. Zeiss 20.)

Fig. 109 et 111. — Nodule formé de cellules neurophages, rétracté à l'intérieur de la cavité neuronale, provoquant sa séparation de la capsule constituée par les cellules satellites; le tissu conjonctif périneuronal en réaction intense.

Fig. 110. — Au centre, un groupe de cellules neurophages et des polynucléaires en désagrégation. Autour, les cellules satellites ne paraissant pas altérées constituent un cercle. A la périphérie, une intense prolifération cellulaire à petits noyaux chromatiques et irrégulièrement disposés. (Obj. Zeiss 40.)

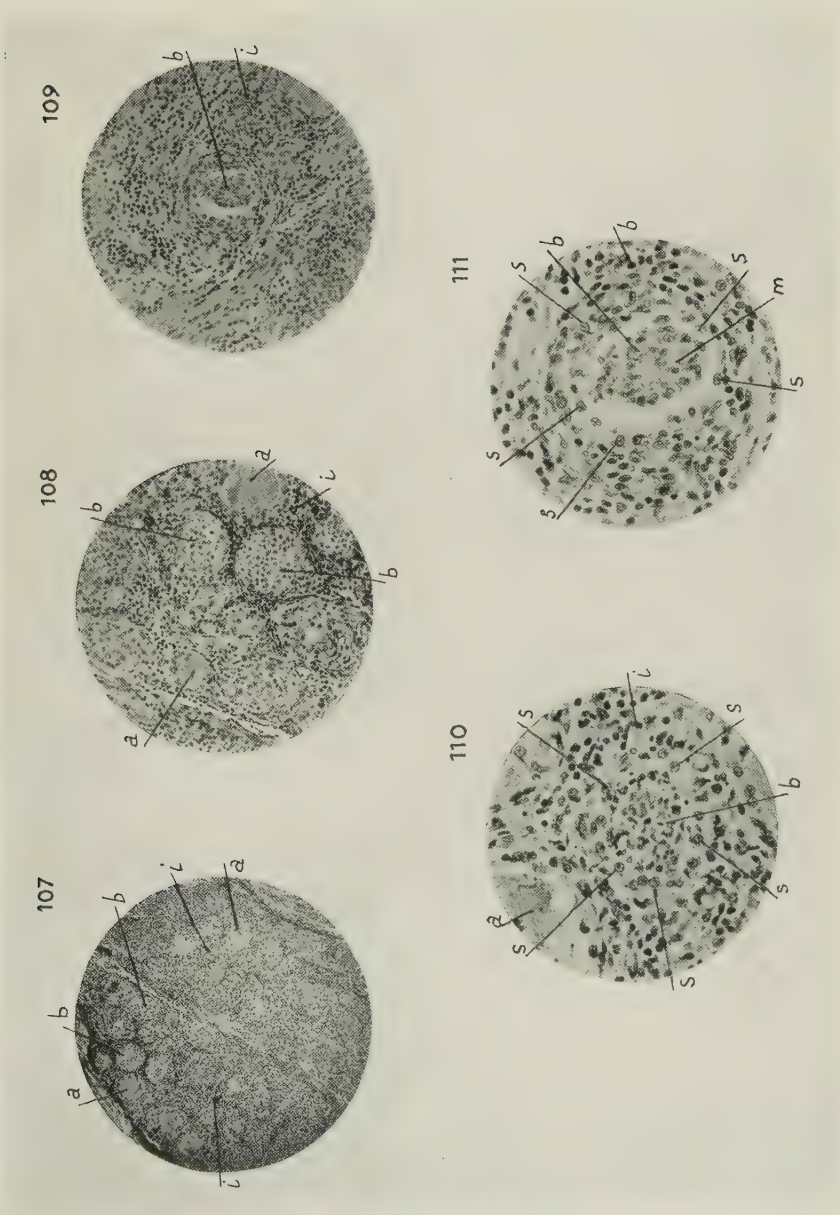
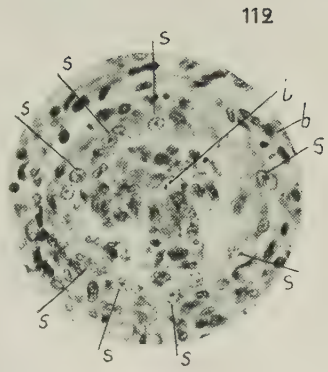

107
a
b
b
i
a
i
108
a
b
i
b
a
109
b
i
110
i
s
s
a
s
b
s
s
111
b
s
s
m
s
s
s

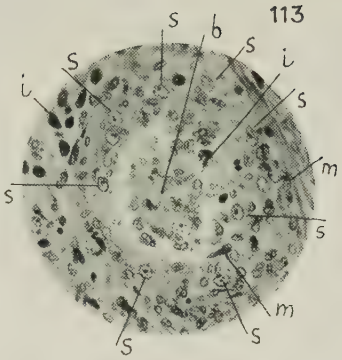
Planche XXI.

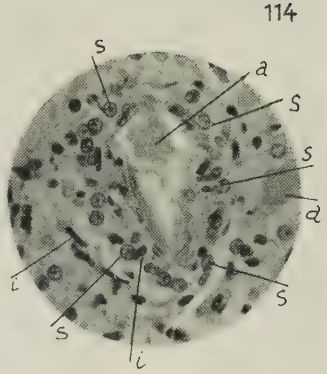
Ganglion rachidien. Neurophagie. (Fixation Cesa-Bianchi [112, 113, 116] et Bouin [114, 115]; coloration à l'hématoxyline-ferrique [112, 113, 116] et à l'hématéine-éosine [114, 115]. Microphoto Zeiss-Phocus.)

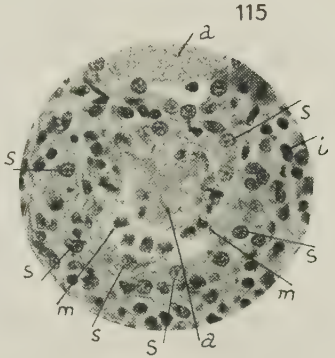
a, neurone. *b*, groupe de cellules neurophages. *i*, zone interstitielle (interneuronale). *m*, noyau de phagocyte. *s*, cellules satellites.

Fig. 112-116. — Divers aspects du processus neurophagique dans le ganglion rachidien. Chaque figure reproduit un groupe neurophagique; au centre, des restes du cytoplasma neuronal nécrosé et envahi par les phagocytes; vers la périphérie, le cercle constitué par les cellules satellites, qui conservent le même nombre et le même emplacement qu'à l'état normal. Plus en dehors, les cellules appartenant à la capsule conjonctive du neurone, en prolifération; — leurs noyaux sont polymorphes et très chromatiques. On remarque le passage, à travers le cercle formé par les cellules satellites, des cellules appartenant à la capsule périneuronale; celles-ci prennent part au processus neurophagique. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)


112
s
s
s
i
b
s
s
s
s
s
s


113
s
b
s
i
s
i
s
m
s
s
m
s
s


114
s
a
s
s
d
i
s
s
i


115
a
s
i
s
s
s
m
m
s
s
a

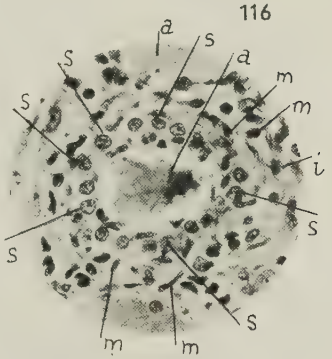

116
a
s
S
a
m
S
m
i
s
S
s
m
m

Planche XXII.

Ganglion rachidien. Neurophagie. (Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *b*, groupe de cellules neurophages. *m*, phagocyte. *i*, cellule de la zone interstitielle. *s*, cellule satellite.

Fig. 117. — Au centre, un lambeau de cytoplasma neuronal déchiqueté par les phagocytes; autour de lui, le cercle formé par les cellules satellites ne différant pas de l'aspect normal; en dehors, la prolifération des cellules conjonctivo-capsulaires.

Fig. 118-122. — Chaque figure représente un nodule neurophagique constitué au centre par des cellules à petits noyaux polymorphes et irrégulièrement répandus; elles ressemblent aux cellules qu'on trouve dans la capsule conjonctive neuronale. Ces cellules, formant bloc, se rétractent à l'intérieur de la cavité en se séparant des cellules satellites; elles laissent entre elles et l'enveloppe capsulaire un étroit espace vide.

Les cellules satellites restent à distance du groupe neurophagique et conservent leur nombre et leur morphologie normale. Les éléments de la capsule conjonctive du neurone sont hyperplasiés et montrent des modifications morphologiques diverses. Un grand nombre de leurs noyaux ressemble aux noyaux des cellules neurophages. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

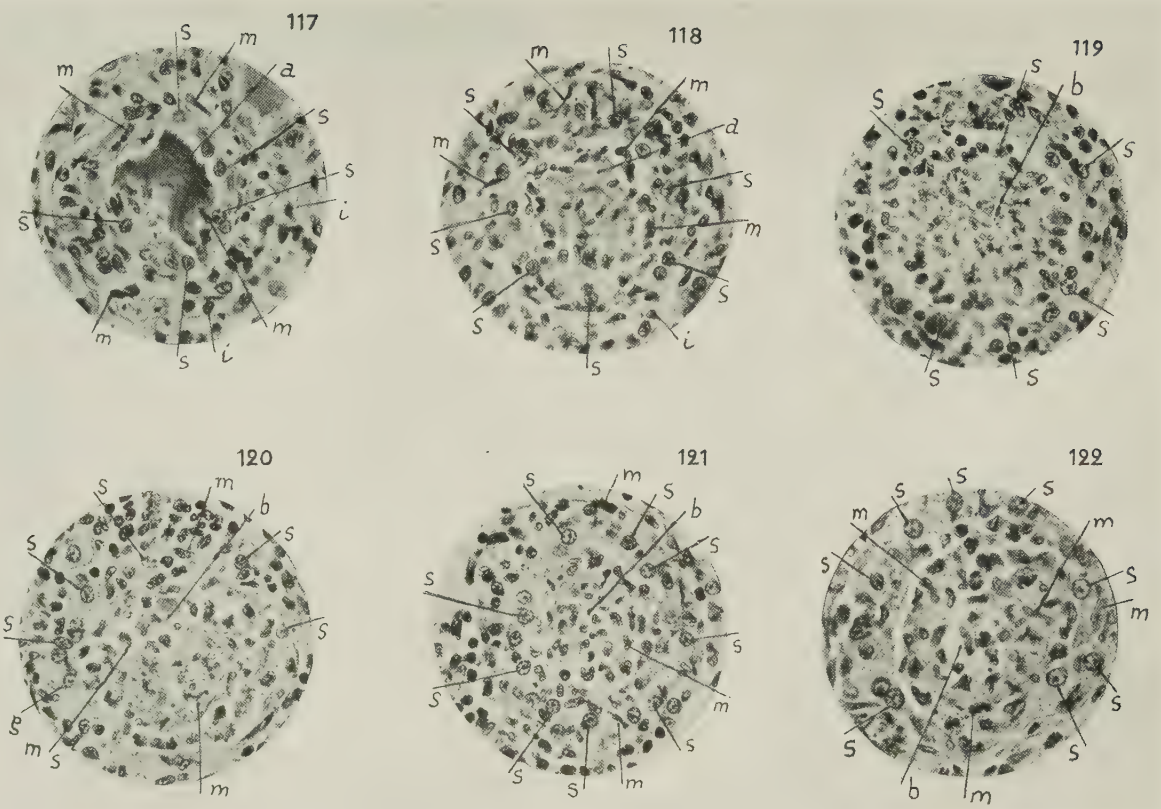

117
118
119
120
121
122

Planche XXIII.

Ganglion rachidien. Altération des neuro-fibrilles intra-cellulaires.
(Imprégnation à l'argent réduit, procédé Cajal. Microphoto Zeiss-Phocus.)

n, noyau. *n'*, nucléole. *s*, cellule satellite. *a*, axone.
Chaque figure représente un neurone du ganglion spinal.

Fig. 123-126. — Quelques fibrilles, constituant la charpente neuro-fibrillaire du neurone, sont épaissies, et d'autres ont disparu; elles se disposent en tourbillon autour du noyau, qui ne s'imprègne pas du tout, ou très faiblement. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

Fig. 127-128. — Diminution de l'argyrophilie du réseau neuro-fibrillaire, qui peut aller jusqu'à la perte totale de la colorabilité par les sels d'argent. Dans la figure 128, on distingue à peine le dessin neuro-fibrillaire. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

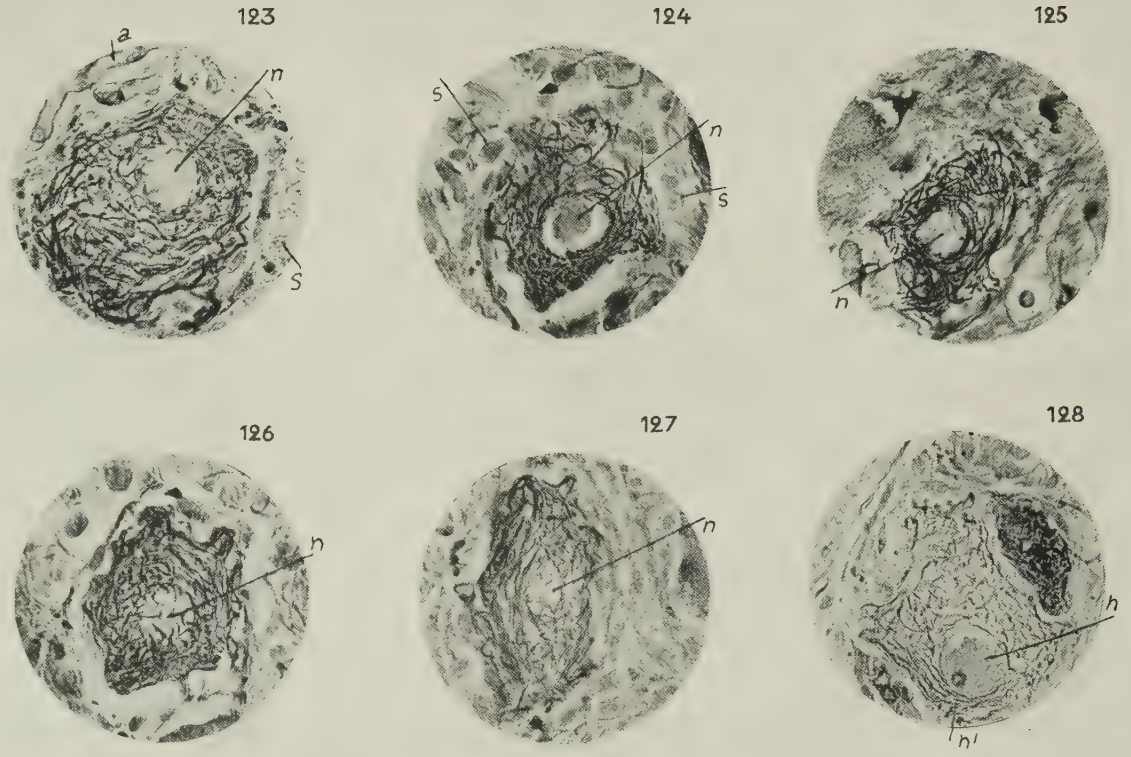


PLANCHE XXIII

Planche XXIV.

Ganglion rachidien. Pelotons péricellulaires.
(Imprégnation à l'argent réduit, procédé Cajal. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone, *p*, peloton péricellulaire.

Fig. 129-134. — Représentent divers pelotons péricellulaires, constitués par des neurites très fins; on remarque souvent des épaississements et des irrégularités sur leur trajet (fig. 131 et 132), ou même des dilatations en chapelet (fig. 133); quelquefois, ces pelotons présentent de véritables paraphytes, sessiles ou pédiculés, appendus sur leur trajet (fig. 134). Obj. Zeiss 40.)

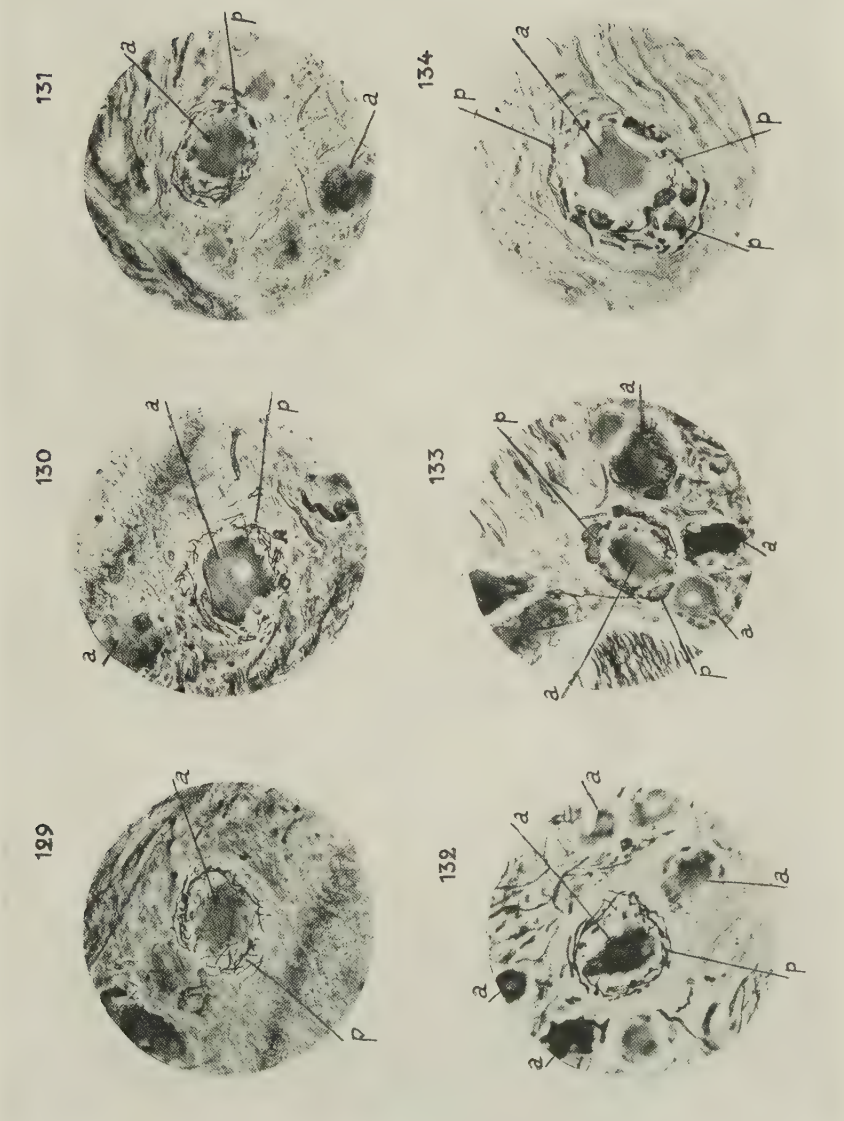

129
130
131
132
133
134
a
p

Planche XXV.

Ganglion rachidien. Paraphytes.
(Imprégnation à l'argent réduit, procédé Cajal. Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *n*, noyau. *c*, cylindre-axe. *p*, paraphytes.

Fig. 135. — Neurones entourés de couronnes de petits paraphytes, naissant par bourgeonnement du neurite intra-capsulaire. (Obj. Zeiss 40.)

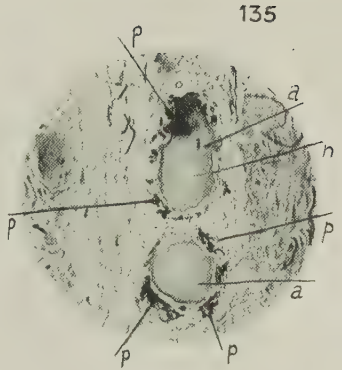
Fig. 136. — Neurone entouré de paraphytes plus grands, sous forme de boules pédiculées.

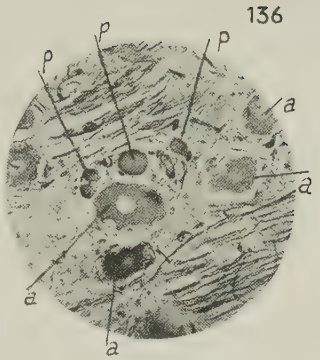
Fig. 137. — Neurone avec efflorescence de petites boules paraphytiques, naissant sur un rameau collatéral de l'axone. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

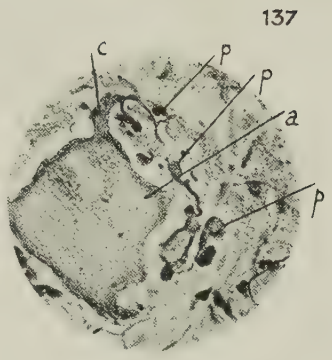
Fig. 138. — Neurone entouré de nombreux petits bourgeons paraphytiques, poussés sur les rameaux collatéraux qui partent de la base axonique. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

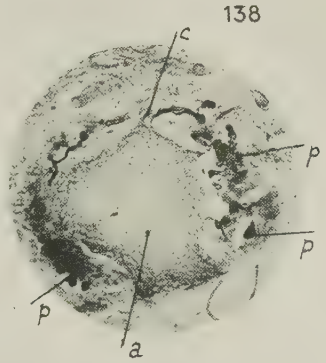
Fig. 139. — Petits bouquets de bourgeons paraphytiques se disposant en cercle autour du neurone. (Obj. Zeiss imm. 1/12.)

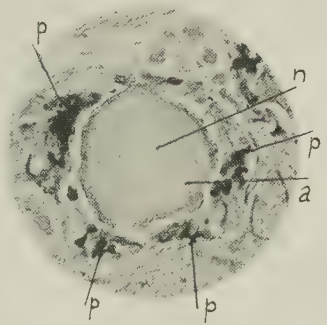
Fig. 140. — Neurone entouré de neurites, présentant des boules paraphytiques pédiculées. (Obj. Zeiss. 40.)


135
p
p
a
n
p
p
a
p
p


136
p
p
p
a
a
a
a


137
c
p
p
a
p


138
c
p
p
p
a


139
p
n
p
a
p
p

140
p
P
a
p
p

PLANCHE XXV

Planche XXVI.

Ganglion rachidien. Paraphytes.
(Fixation Bouin, coloration à l'hématoxyline-éosine.
Microphoto Zeiss-Phocus.)

a, neurone. *p*, paraphyte. *c*, capsule endothéliale. *s*, cellule satellite. *g*, corps hématoxylinophiles.

Fig. 141. — Deux paraphytes; en haut, paraphyte intra-capsulaire, comprimant le neurone ; en bas, paraphyte extra-capsulaire contenant des corps hématoxylinophiles et possédant une enveloppe endothéliale. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 142. — Grand paraphyte extra-capsulaire entouré d'une enveloppe endothéliale; à l'intérieur de son cytoplasma, des corpuscules fortement hématoxylinophiles. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 143 et 144. — Paraphytes intra-capsulaires multiples. (Obj. Zeiss 40.)

Fig. 145. — Deux grands paraphytes extra-capsulaires, avec leur enveloppe endothéliale. (Obj. Zeiss 40.)

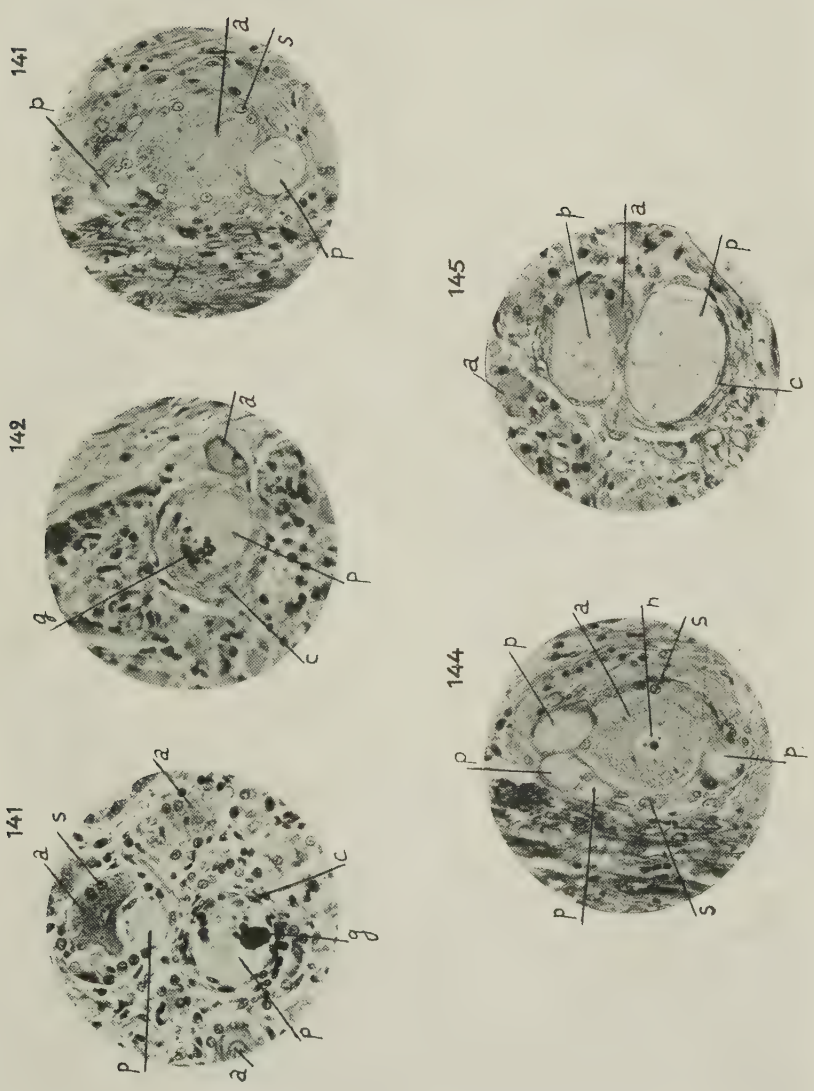

141
a
s
a
p
p
c
g
a
142
a
g
p
c
141
a
s
p
p
144
p
a
n
s
p
p
s
145
p
a
p
a
c

Planche XXVII.

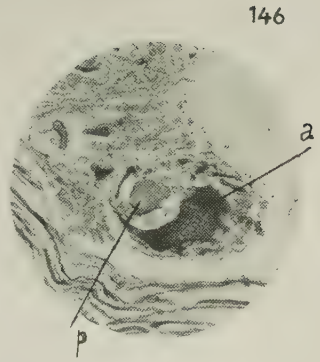
Ganglion rachidien. Paraphytes.
(Imprégnation à l'argent réduit, procédé Cajal. Microphoto Zeiss-Phocus.)

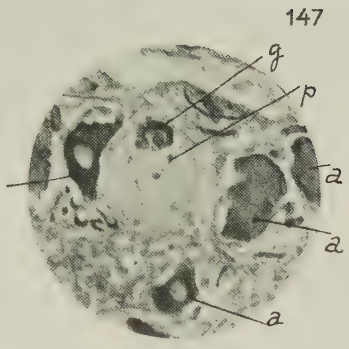
a, neurone. *p*, paraphyte. *c*, capsule endothéliale.
g, formations intra-paraphytiques argyrophiles, sous forme de cordon.

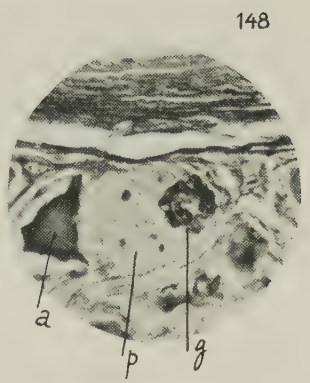
Fig. 146. — Paraphyte intra-capsulaire.

Fig. 147 et 148. — Deux grands paraphytes contenant des fragments sous forme de cordon, s'imprégnant avec les sels d'argent comme les neurites, et des petites granulations argentophiles.

Fig. 149. — Enorme paraphyte extra-capsulaire enveloppé d'une couche de cellules endothéliales et contenant, amassées dans une région de son cytoplasma, un bloc de granulations argyrophiles intensément coloré en noir.


146
a
p


147
g
p
a
a
a


148
a
p
g

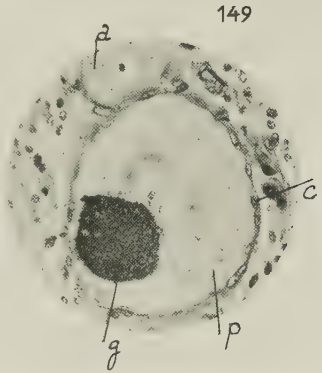

149
a
c
g
p

Planche XXVIII.

Névroglie protoplasmique. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal, procédé Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

np, névroglie protoplasmique. *p*, prolongements de la névroglie.

Fig. 150-155. — Différents aspects de la névroglie protoplasmique de l'écorce cérébrale, hémisphère inoculé (région dans le voisinage du foyer d'inoculation). Les ramifications fines des prolongements névrogliques, visibles à leur implantation sur le soma, se fragmentent, un peu plus loin, en petites granulations argentophiles, formant le fond de la substance grise de l'écorce. Le cytoplasma somatique, ainsi que celui formant la base d'implantation des prolongements sur le soma, présentent une légère tuméfaction. (Obj. Zeiss 40.)

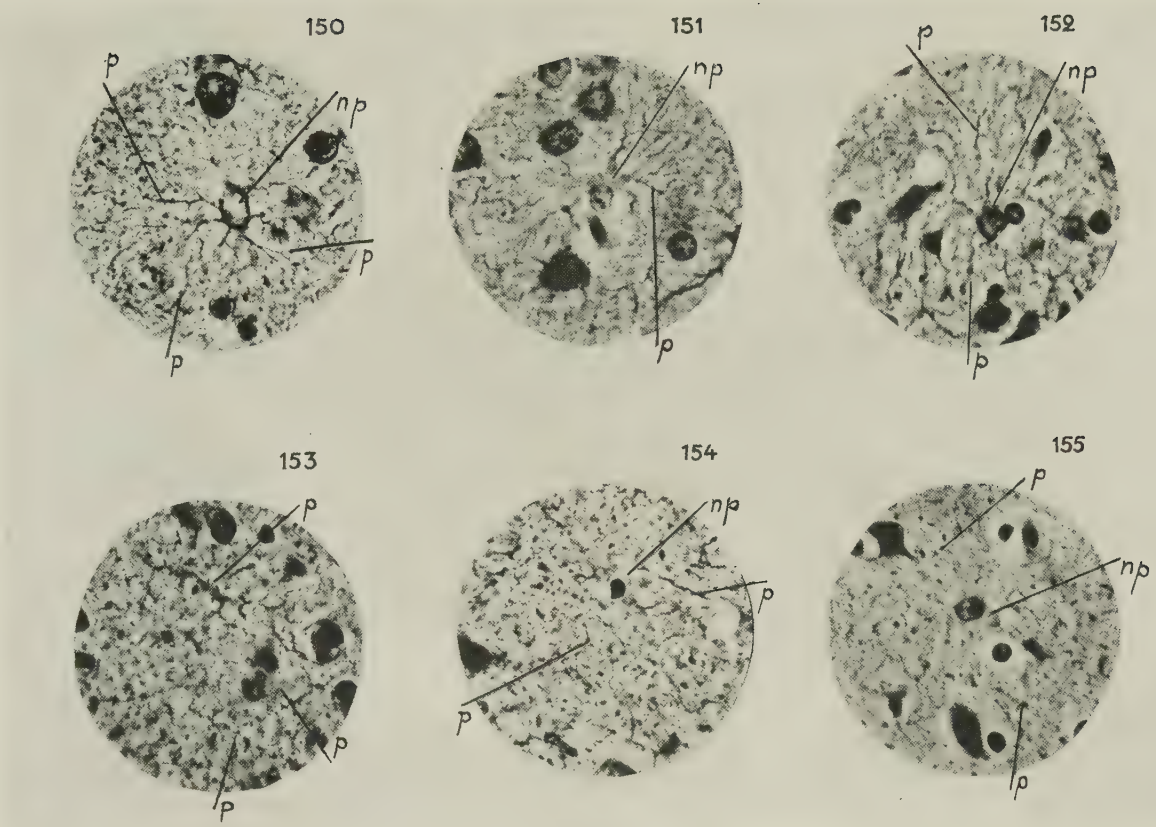

150
p
np
p
p
151
np
p
152
p
np
p
153
p
p
p
154
np
p
p
155
p
np
p

Planche XXIX.

Névroglie fibreuse. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal. procédé Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

n, névroglie. *p*, prolongement névroglique. *pv*, pied vasculaire de la névroglie, *g*, grains argentophiles (restes des prolongements).

Fig. 156-160. — Altérations névrogliques dans l'écorce cérébrale de l'hémisphère inoculé (région qui vient en contact avec le foyer d'inoculation). On remarque l'hypertrophie du soma névroglique et l'épaississement de la base d'implantation des prolongements; des gonflements irréguliers et des étranglements sur leur trajet; coloration inégale et fragmentation des prolongements détruits représentés par les mottes argentophiles répandues dans la substance grise de l'écorce.

Fig. 161. — Névroglie fibreuse constituant la paroi du foyer d'inoculation; on distingue l'hypertrophie du soma et de ses prolongements qui présentent des sinuosités en « vrille »; hyperplasie fibrillaire.

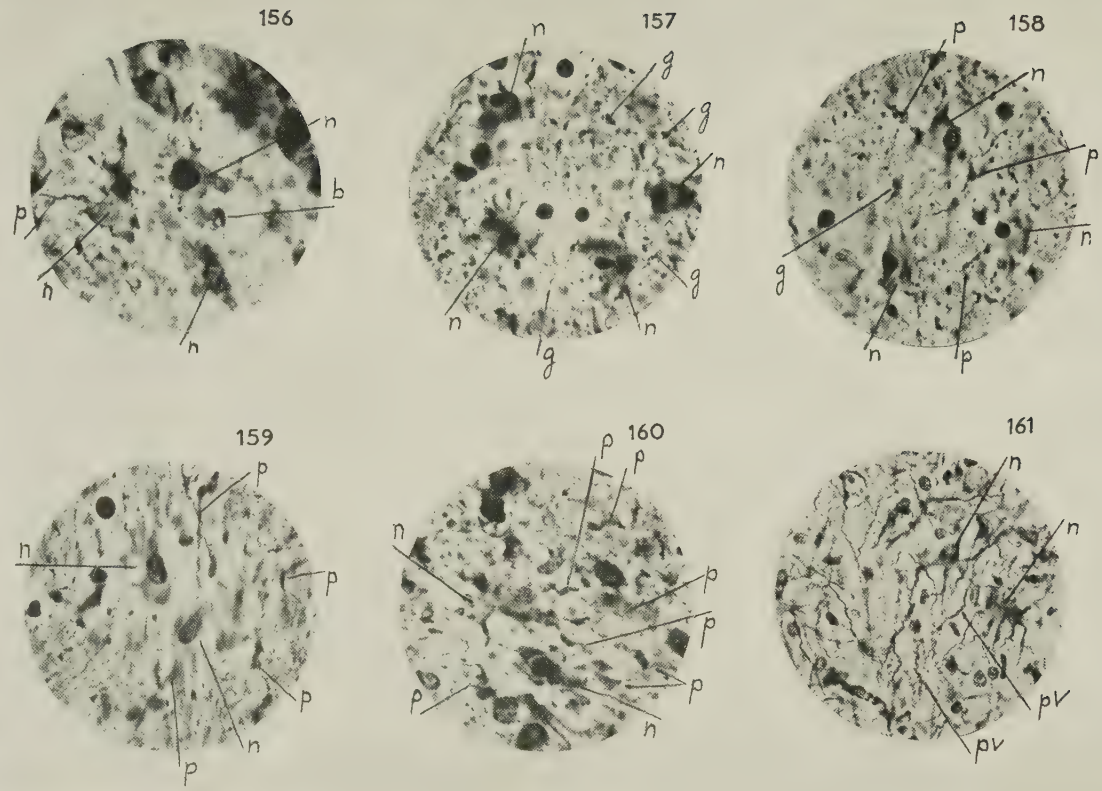

156
n
b
p
n
n
157
n
g
g
n
g
n
n
g
158
p
n
p
n
g
n
p
159
p
n
p
p
n
p
160
p
p
n
p
p
p
p
n
161
n
n
pV
pV

Planche XXX.

Névroglie fibreuse. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal. procédé Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

n, névroglie. *p*, prolongement névroglique.

Fig. 162-167. — Altérations névrogliques de l'écorce cérébrale (hémisphère inoculé).

Différentes cellules névrogliques avec hypertrophie du soma et de ses prolongements Les contours cellulaires sont dentelés et déchiquetés ; les prolongements sont interrompus à peu de distance du soma et se terminent en massues fortement argyrophiles. Quelques prolongements, qui conservent encore des rapports avec le soma, présentent des gonflements et des épaississements sur leur trajet. ainsi que des inégalités de coloration. Les prolongements détachés du soma apparaissent comme des petits tronçons noirâtres, ou comme des mottes irrégulières prenant intensément les sels d'argent et répandues dans la substance fondamentale de l'écorce, suivant vaguement leur trajet antérieur.

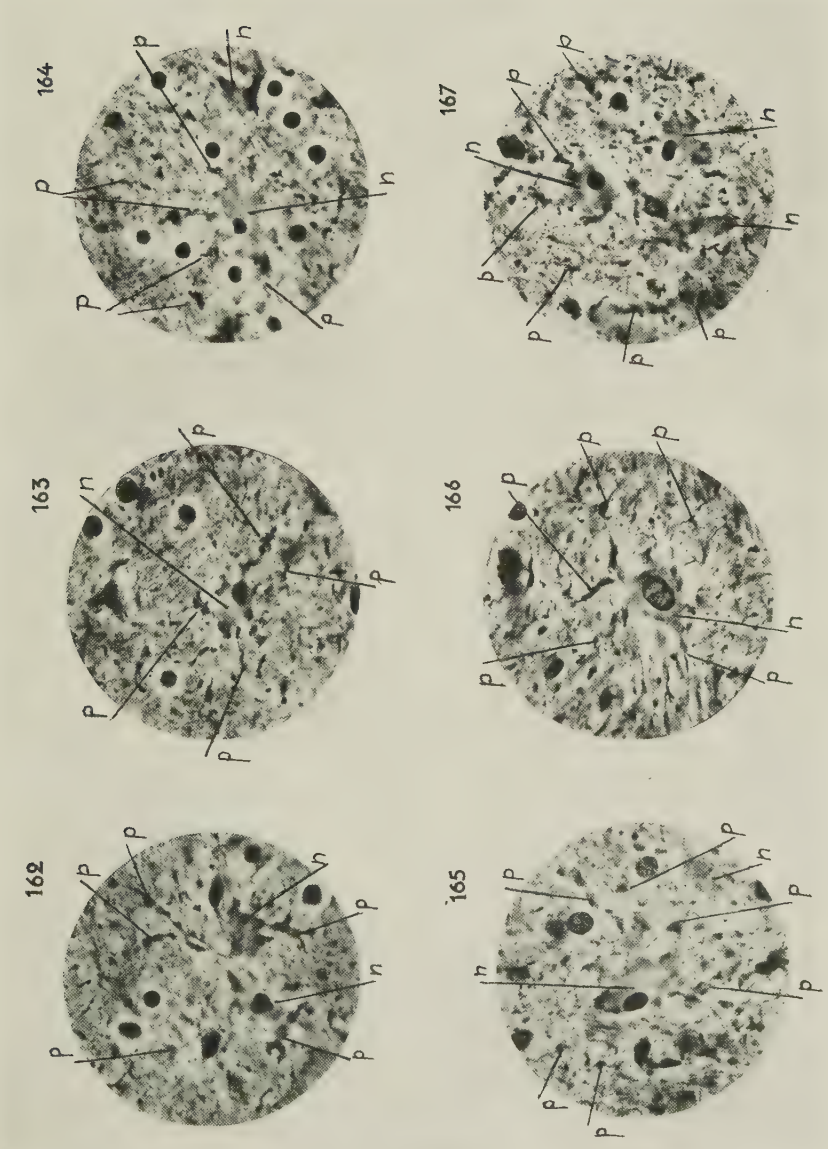

162
163
164
165
166
167
p
n

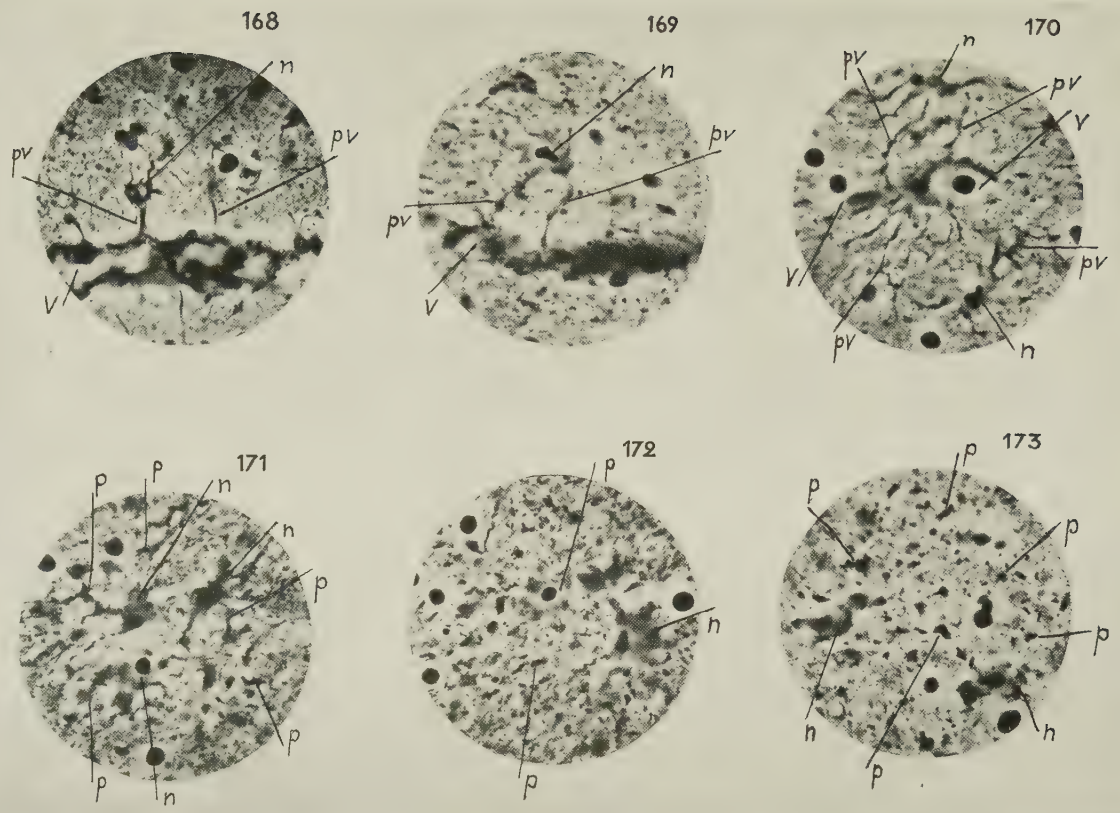
Planche XXXI.

Névroglie fibreuse. (Imprégnation au carbonate d'argent ammoniacal. procédé Hortega. Microphoto Zeiss-Phocus.)

v, vaisseau. *n*, névroglie. *p*, prolongement névroglique. *pv*, pied vasculaire de la névroglie.

Fig. 168-170. — Pieds vasculaires de la névroglie fibreuse de l'écorce cérébrale, présentant des épaississements et des ondulations.

Fig. 171-173. — Désagrégation du soma et des prolongements névrogliques. Les grumeaux et les petites granulations noirâtres, répandus autour des éléments profondément altérés, représentent les restes des fragments cytoplasmiques des prolongements sur lesquels se sont déposés les sels d'argent.


168
n
pv
pv
V
169
n
pv
pv
V
170
pv
n
pv
V
V
pv
pv
h
171
p
p
n
n
p
p
p
n
172
p
h
p
173
p
p
p
p
n
h
p

EFFICACITÉ COMPARÉE DU TOTAQUINA DANS LE PALUDISME HUMAIN

(Infection naturelle)

par

Gen. PÂRVULESCU, N. CONSTANTINESCO et V. BOERIU

(Travail de l'Institut d'Hygiène et de l'Hôpital Militaire de Jassy)

Dans une note présentée à la Société de Pathologie exotique au mois de juillet par l'un de nous, en collaboration avec nos collègues de l'Hôpital « Izolarea » et du Centre de Santé de Tomești, on donnait les résultats des essais sur l'efficacité thérapeutique du « Totaquina », un produit standardisé contenant, soit les alcaloïdes totaux du cinchona succirubra or robusta (type I), soit un mélange d'alcaloïdes du quinquina (type II), préparé des résidus de fabrication de quinine et dont la composition est ramenée, par addition de la quinine ou d'alcaloïdes résiduels, à une formule « Standard » dont la teneur en alcaloïdes cristallisables n'est pas inférieure à 70 %, dont 15 % de quinine.

L'étude de 441 cas traités avec plusieurs échantillons de Totaquina, comparativement avec la quinine, montrait une efficacité équivalente du Totaquina I avec celle du sulfate de quinine, le type II étant moins efficace. La différence d'efficacité entre le type I et II, évidente quand on pratique un traitement de 5 jours avec des petites doses (0,60 ctgr. par jour pour adulte dans la tierce bénigne; 1 gr. 20 pour la tierce maligne et la quarte), est inappréciable si l'on utilise le double de cette dose pendant

7 jours de traitement. Field (1) en Malaisie a apporté une preuve péremptoire là-dessus.

En présentant ici nos essais de traitement sur 213 cas de paludisme exécutés en 1933, vers la fin de la saison paludéenne, à l'Hôpital militaire de Jassy, nous rappellerons en quelques mots la contribution roumaine à l'étude du traitement du paludisme à l'aide des alcaloïdes secondaires et des mélanges d'alcaloïdes, étude faite sous les auspices de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations.

Ces recherches ont commencé en 1925 sur la cinchonine et le quinetum d'Amsterdam à l'Hôpital « Izolarea » de Jassy, à l'Hôpital de Galatzi et dans les hôpitaux militaires de Bucarest et de Jassy. Au cours de la première année, 638 observations recueillies dans nos hôpitaux ont fait l'objet d'une étude de l'Organisation d'Hygiène. Les résultats obtenus ont montré que le quinetum (quinine, 15 gr %; quinidine, 5 %; cinchonidine, 35 %; cinchonine, 25 %) était tout aussi efficace que la quinine et que la cinchonine était moins efficace. Ces résultats étaient confirmés par les résultats des recherches exécutées en Espagne, Italie, Yougoslavie.

Des recherches comparées faites en différents pays : Algérie, Espagne, France (Paris), Italie et Roumanie, sur la cinchonidine, la cinchonine, le quinetum d'Amsterdam, les « Chineto » italiens 1 et 2, deux échantillons de cinchona fébrifuge (A et B), dont le contenu en quinine était respectivement de 16,6 % et 1,8 %, confirmaient l'efficacité équivalente de la quinine, des alcaloïdes totaux et des mélanges d'alcaloïdes dont la teneur en alcaloïdes cristallisables est au moins de 70 %, dont 15 % de quinine.

Les résultats de ces recherches d'une part, la variété de composition et de teneur en alcaloïdes des différents « cinchona fébrifuges » utilisés actuellement dans les pays paludéens des tropiques d'autre part, ont déterminé la Commission du Paludisme de la S. D. N. d'établir une formule standard d'un produit « Totaquina », et les méthodes de préparation et d'analyses chimiques et biologiques de ce produit. On comprend facilement l'avantage d'un produit unique standardisé, en particulier pour les pays paludéens à plantation de quinquina.

Pour établir la dose thérapeutique des échantillons de Tota-

(1) Field : « Notes on Totaquina. » (*The malayan medic. Journal*, juin 1934.)

quina dans le paludisme humain (infection naturelle), l'Organisation d'Hygiène s'est adressée également aux hôpitaux de Jassy et aux stations expérimentales de terrain du paludisme en Roumanie (Gurbăneşti et Tomeşti). Nous donnerons ci-après les résultats de nos recherches sur 213 cas de paludisme traités à l'Hôpital militaire de Jassy, avec différents échantillons de Totaquina envoyés par l'Organisation d'Hygiène, en suivant le plan commun d'étude établi par la Commission du Paludisme de la Société des Nations (1).

Le tableau I résume les résultats de l'analyse chimique des produits essayés, analyses effectuées à l'usine de fabrication et dans un laboratoire central (Welcome Chemical Research Lab.), par Henry et Goodson.

TABLEAU I

	Totaquina I			Totaquina II			
	B. W.	Madras		Turin A		Turin B	
Quinine	32,5	32,0	26,1	15,84	17,0	26,90	28,5
Cinchonidine	34,2	30,0	31,2	7,91	6,6	25,58	21,1
Cinchonine	20,1	10,5	14,1	55,12	50,9	25,12	23,2
Quinidine	—	0,8	5,7	0,27	1,1	5,40	2,6
Alcal. cryst.	86,8	73,3	77,1	79,14	75,6	83,00	75,4
Alcal. amorphes	9,9	15,0	23,1	12,67	13,5	15,30	18,2
Eau	2,6	4,8	—	3,28	3,0	—	—
Cendres	0,2	4,5	0,7	3,94	4,3	—	traces

Les deux échantillons de Totaquina I ont été extraits de l'écorce de C. succirubra (alcaloïdes totaux); les échantillons de Totaquina II ont été fabriqués avec des résidus de fabrication de la quinine ramenés au standard. Nous attirons cependant l'attention du lecteur sur l'échantillon T. B. du Totaquina II, dont la proportion en alcaloïdes cristallisables est équivalente à celle du type I; la quantité de cinchonine ne dépassant pas 30 % de ces alcaloïdes, est légèrement supérieure à celle des échantillons de Totaquina I et à moitié de celle qui se trouve dans l'échantillon T. A.

(1) Une étude critique et statistique sur l'efficacité thérapeutique de ce produit a été publiée dans le *Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, par les Drs E. Pompana et D. Fletcher.

Méthode de traitement : Les 213 jeunes soldats (20-22 ans) traités étaient infectés comme il suit :

	Total des cas traités	Totaquina I		Totaquina II		Sulfate de quinine
		B. W.	Madras	Turin A	Turin B	
Tierce bénigne	106	16	17	22	31	18
Tierce maligne	91	17	17	20	24	13
Fièvre quarte.....	14	—	17	—	4	3

Tous les malades étaient hospitalisés au cours du traitement; le médicament était administré d'après les indications du plan commun d'étude : dose journalière unique de médicament en tablettes administrée le matin sous le contrôle direct de l'un de nous. L'examen journalier du sang (goutte épaisse et frottis avec dénombrement des parasites) était pratiqué avant l'administration du médicament. Les doses thérapeutiques à la limite de la marge inférieure d'efficacité (adultes : 0,60 ctgr. dans les cas de tierce bénigne, 1 gr. 20 dans la tierce maligne et la quarte) et une durée minime de 5 jours de traitement, ont été adoptées par la Commission du Paludisme de la Société des Nations, *dans le but de déterminer les plus petites différences d'efficacité entre les différents produits expérimentés.*

La température était prise matin et soir et, dans un nombre de cas, 4 fois par jour.

Résultats. — On n'a observé aucun symptôme d'intolérance au cours d'un traitement de 5 jours avec les doses indiquées de médicaments.

Parmi les 213 cas traités (et qui avaient de la fièvre le jour de l'administration de la première dose de médicament), on constate que l'action fébrifuge des échantillons de Totaquina I et de Totaquina II T. B. s'exerce, dans la grande majorité des cas, après les deux ou trois premières doses de médicaments; cette action est équivalente à celle du sulfate de quinine.

C'est dans la tierce maligne qu'on peut constater une action fébrifuge plus lente du Totaquina type II T. A. : parmi les 19 cas traités avec ce médicament, la fièvre n'a cessé chez 3 malades qu'après 5 jours de traitement, et elle persistait encore en 2 cas, après cet intervalle de temps.

Action sur les parasites. — D'après nos expériences, l'examen du sang en goutte épaisse est un auxiliaire indispensable du dénombrement des parasites sur frottis, pour juger de l'action d'un médicament sur la disparition des parasites de la circulation générale.

Nos anciennes recherches (1925-1929) sur l'efficacité des alcaloïdes du quinquina étaient basées sur la même méthode d'estimation.

Tierce bénigne. — a) *Schizontes.* — Parmi les 106 cas de tierce bénigne traités comparativement à la quinine, *les schizontes sont disparus après les 3 premières doses*, en 95 % des cas traités avec la quinine; en 97 % des cas traités avec Totaquina I (y compris les cas traités avec T. B. II), et en 64 % seulement des cas traités avec Totaquina type II (T. A.).

b) *Gamétocytes.* — Dans un seul cas sur 104 cas traités de tierce bénigne, on a encore trouvé des gamétocytes après la 5e dose.

Tierce maligne. — a) *Trophozoïtes.* — Les résultats obtenus dans le traitement de 91 cas de tierce maligne, tous ayant des trophozoïtes dans la circulation au début de traitement (seulement les résultats de l'examen du sang en goutte épaisse sont considérés) montrent combien il est difficile de juger de l'action directe des médicaments, si l'on n'a pas suffisamment d'information sur la forme clinique, la période de la maladie au cours du traitement et le nombre de parasites par 1 millimètre cube de sang.

Le seul fait que nous pouvons tirer de ces données, si nous les rapportons aux résultats (action fébrifuge dans la tierce maligne), est que l'action, contre les trophozoïtes, du Totaquina I (B. W., Md. et T. B.), est équivalente, sinon supérieure, à celle du sulfate de quinine, tandis que le vrai type II du Totaquina (T. A.) paraît inférieur. Après les 3 premières doses de médicament, 1/6 du nombre des cas de tierce maligne se débarrassent de trophozoïtes; dans 50 % de cas, approximativement, les trophozoïtes persistent après les 5 doses de ce médicament, ce qui n'arrive pas avec la quinine et les autres échantillons de Totaquina.

b) *Croissants.* — Nous n'avons constaté aucune action des médicaments essayés, y compris la quinine, sur les croissants

existant dans le sang au début du traitement, ni d'action empêchante dans les cas où ces formes étaient absentes dans cette période de la maladie.

Les 14 cas traités à l'hôpital en automne et au début de l'hiver sont probablement autant de cas nouveaux ou au premier stage de la maladie. Ceci expliquerait leur résistance autant à la quinine qu'aux échantillons de Totaquina I.

Les résultats obtenus contre les gamétocytes, confirme la résistance du parasite de la fièvre quarte aux alcaloïdes du quinquina :

TABLEAU II

Numéros des cas traités	Médicaments	Disparition des gamétocytes de quarte après doses :						
		0	1	2	3	4	5	5+
12	Totaquina I Md.....	1	—	—	—	1	—	10
4	Totaquina II (T. B. II)....	—	—	—	—	—	1	3
3	Sulfate de quinine.....	—	—	—	1	—	—	2

5+ = Présence des gamétocytes après les 5 doses.

Conclusions. — L'étude de 211 cas de paludisme traités comparativement avec différents échantillons de Totaquina I et II, ou avec du sulfate de quinine, confirment nos recherches antérieures sur l'efficacité thérapeutique équivalente des alcaloïdes totaux du quinquina avec celle d'une dose égale de quinine.

La teneur en alcaloïdes cristallisables et en quinine des échantillons de Totaquina type I, ou du type II (T. B. II), a été ramenée au même taux.

Le type II de Totaquina (T. A.), dont la teneur en cinchonine dépasse 50 % du total des alcaloïdes cristallisables, est moins efficace. Cette moindre efficacité peut être mise en évidence si l'on utilise des doses thérapeutiques réduites et pour un nombre de jours ne dépassant pas 5 jours de traitement.

En doublant la dose thérapeutique du Totaquina II, comme l'a fait Field, on obtient des résultats thérapeutiques équivalents.

Nous n'avons observé aucun symptôme d'intolérance qui puisse nous déterminer à arrêter le traitement.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE ET DU REIN DANS LE PALUDISME, AVANT ET APRÈS TRAITEMENT A L'ATÉBRINE PURE OU COMBINÉE AVEC PLASMOQUINE OU QUININE

par

A. SLATINEANU et M. SIBI

avec la collaboration de

M. FRANCKE, E. VEIT, E. LUPU et Z. PARASCHIVESCU

(Travail de la Section de Chimie de l'Institut d'Hygiène et de l'Hôpital Izolarea)

La fonction hépatique, aussi bien que la fonction rénale, au cours du paludisme, ont fait l'objet de nombreuses recherches et ont donné lieu à maintes discussions.

En ce qui concerne la perturbation de la fonction hépatique, on reconnaît actuellement que cette maladie a une grande répercussion sur le foie (comme il arrive d'ailleurs dans toutes les maladies infectieuses), mais les troubles fonctionnels observés sont habituellement transitoires. Le paludisme ne peut donner naissance à une insuffisance hépatique plus profonde et plus persistante qu'après un laps de temps assez long, notamment dans les cas qui ont subi un traitement insuffisant. C'est ainsi que l'on a expliqué les cas de diabète grave parmi la population pauvre de l'Italie méridionale [2].

On a de même constaté, dans certains cas de paludisme chronique, une hyperglycémie alimentaire qui persiste pendant quelque temps; mais on a souvent contesté la relation entre le paludisme et le diabète; il est certain, cependant, que l'on observe dans le paludisme de nombreux cas de glycosurie passagère [4]. C'est à la suite de ces observations que l'on a appliqué l'insulinothérapie [5] dans le paludisme, indifféremment de la méthode

ARCH. ROUM. DE PATHOL. EXPÉR., T. VII, N° 4, DÉCEMBRE 1934.

de traitement utilisée; l'insulinothérapie a toujours eu une bonne influence sur l'état général.

Pour ce qui regarde la bilirubinémie, cette affection est commune chez les paludéens : c'est un fait définitivement admis [6]. La bilirubinémie cède rapidement sous l'influence du traitement; Benhamou, Gille, Assan et Munaret [7] sont même d'avis qu'il faudrait prolonger le traitement tant que le taux des pigments dans le sang s'élève au-dessus de la normale.

L'urobilinurie, chez les paludéens, est à ce point générale que certains auteurs l'ont indiquée comme moyen de diagnostic, ce qui a été critiqué par le fait qu'il existe, en dehors de la malaria, tant d'autres causes qui peuvent provoquer l'urobilinurie ; quoi qu'il en soit, elle est générale dans le paludisme et le traitement la fait diminuer.

Nombreux sont aussi les travaux relatifs au fonctionnement du rein dans le paludisme. En 1930, Toscano [8] avait déjà étudié le mécanisme de la fonction rénale, en observant l'élimination de l'eau et de l'urée. S. Manca [9] déclare que, dans la tierce bénigne, il n'existe pas un seul cas d'azotémie dépassant la normale, mais que, dans la tierce maligne, 71 % des cas présentent une azotémie d'autant plus élevée, durant l'état fébrile, que l'infection est plus grave et coïncide d'ordinaire avec une chloropénie, fait important à noter. D'autre part, Melnotte [10] signale aussi des urémies malariques qui ne seraient dues ni à une anurie, ni à une oligurie. Benhamou [11] a trouvé un taux élevé d'azotémie dans 56 % des cas. L'auteur croit que le rein ne joue pas un rôle important dans l'apparition de cette azotémie; il fait intervenir la déficience du tissu réticulo-endothélial, bloqué par le pigment malarique.

Dans certains cas de paludisme chronique, on a également remarqué [3] une augmentation de l'urée dans le sang.

Selon d'autres auteurs [12], l'azotémie ne dépasse pas 0,40 ‰. Bonis [13] dit qu'on n'a pas encore pu prouver que la malaria provoquait une réelle perturbation de la fonction rénale.

Rodolf, Engel et Surger [14] admettraient que l'apparition de la néphrite dans le paludisme est en rapport avec le caractère de l'endémie. Ils trouvent que les lésions néphrétiques sont rares dans les infections tierce bénigne ou quarte. La néphrite ne s'associe qu'à un paludisme ancien, ou, dans certain cas d'infection, à un paludisme de tierce maligne.

Surbeck [15, 16] fait remarquer que la moitié des cas de quarte se complique de néphrite. Ceccarelli [17] a décrit tout récem-

ment un cas de néphrite hémorragique accompagné d'azotémie.

Nous avons repris les recherches sur l'état fonctionnel du foie et du rein dans le paludisme, — en effectuant les déterminations chimiques avant et après le traitement. Le docteur Ciuca, s'intéressant en particulier aux causes qui déterminent la rétention de l'atébrine, nous a suggéré de porter nos études dans les cas traités avec ce médicament.

Nos recherches portent sur 60 malades : 20 cas de tierce bénigne, 20 cas de tierce maligne et 20 cas de fièvre quarte.

Technique. — Les épreuves exploratrices ont été généralement pratiquées dans le courant des deux jours qui ont précédé le début du traitement et, en dernier lieu, pendant la convalescence, avant que le malade ne quitte l'hôpital. Nous avons toujours fait ces déterminations en même temps que les épreuves de vérification de la fonction rénale, afin d'en pouvoir mieux tirer les conclusions.

Dans l'exploration fonctionnelle du foie : outre la bilirubinémie, l'urobilinurie — qui en dépend - - et la glycosurie provoquée, nous nous sommes efforcés de mettre en évidence la perturbation de la fonction d'uréogénèse et, dans un certain nombre de cas, le mode d'élimination du rose Bengale.

Afin d'être à même d'étudier la fonction uréogénique, nous avons déterminé le coefficient ammoniacal, non seulement dans l'urine (quantité de vingt-quatre heures recueillie, avec toutes les précautions nécessaires à ces déterminations, sur du cyanure de potassium), mais encore dans les urines évacuées deux, quatre et six heures après les épreuves de surmenage du foie à l'aide du miel (150 grammes) ou d'une injection de 5 grammes d'hyposulfite de sodium à 10 % [18].

Réserve alcaline. — Parallèlement à la mise en évidence de l'insuffisance hépatique et de l'état fonctionnel du rein, nous avons noté la réserve alcaline, laquelle peut être considérée comme la résultante de l'équilibre acido-basique, déjà étudié dans le paludisme [19]. Ceci était d'autant plus indiqué qu'il y a généralement une étroite relation entre l'acidose, l'insuffisance fonctionnelle du foie et l'insuffisance rénale.

Nous résumons, dans les tableaux ci-joints, les résultats que nous avons obtenus dans les cas étudiés par nous et qu'on a groupés d'après la forme de l'infection et sa gravité, pour déceler l'influence de l'infection sur les perturbations auxquelles elle peut donner naissance :

TIERCE BÉNIGNE : 20 cas.

Noms	Médication	Pigmentation des téguments	Troubles G. I.	Grosseur de la rate	Foie	Exploration fonctionnelle du foie avant et après le traitement — Avant : Bilirubinémie	Urobilinurie	Coefficient ammoniacal	Glycosurie	Rose Bengale	Après : Bilirubinémie	Urobilinurie	Coefficient ammoniacal
M. M.	Q.	—	—	perc.	—	++++	++	++++	+++	+	++	+	———
B. P..	Pl. Q.	—	—	»	—	++	+	———	+	—		parti	
B. St..	At. Q.	—	—	1	—	++	+	r.——+	+	—	+	+	—++
N. M..	Pl. At.	+	—	4	—	+	+	+++	—	—	+—	+ -	—+
T. St..	At.	—	—	2	—	+—	+	++	—			parti	
R. A..	Pl. At.	+	—	palp.	—	+	++	——	+		+	—	- -
S. P..	Pl. At.		—	»	—	+	++	++—	—		+	—+	+—
R. A..	Pl. At	+	—	1	—	+	+—	—+	+		+—	—	—+
B. E..	At Q.	+	—	3½	+	+++	+++	++		+	+	+	++++
T. V..	At.	+	+	1¼	+						+—	+—	—+
D. I...	At.	+	—	1¼	—	+	+	++	—		—	++	—
H. E..	At.	+	—	4	—	++	+	—r.	+	—	++	++	+
O. V..	At.	+	—	palp.	—	+	++	——	—		+	+	——
M. E..	Pl Q.	—	—	perc.	—	++	++	+—	++		—	—	+—
S. D..	At. Q.	—	—	3¼	—	+—	+—	+—			—	—	-
B.	At.	—	—	2½	+	++	+	——r.	++		—	+	+
S. E..	Q.	—	—	palp.	—	++	—	——	—			parti	
L. I...	Q.	—	—	perc.	—	+	+	+—	—		+	+	—+
S.	At.	—	—	palp.	—	+	+	—+	—		+—	+—	++++
B. P..	At.	+	—	palp.	—	—	+	—+	+		+	++	——

Légendes. — Q. : Quinine.
At. : Atébrine.
Pl. : Plasmoquine.
Pl. Q. : » + quinine
Pl. At. : » + atébrin

Exploration fonctionnelle du rein avant et après le traitement															Rés. alcal.	
Avant							Après									
	Acide urique	Créatinine	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	Albuminurie	Acide urique	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	I. Rés. alcal.	II. Rés. alcal.
+	—	—	—	—	—	+	+	-	—			+	+	—
	—	—	—	++	—	+	-	—	—	—	+	-	—	—
									parti					p.
									parti				—	p.
						+						++		
		+				+	—			—				
													+	+
+														
							+							
													+	
+	++		+	++	++++	+ —	+			—	++			+
									parti					p.
													—	

At. Q. : Atébrine + quinine.
r. : rénal.
f. : fièvre.
' : nycturie.
S. P : Phénolsulfonphtaléine.

TIERCE MALIGNE ; 20 cas.

Noms	Médication	Pigmentation des téguments	Troubles G. I.	Grosseur de la rate	Foie	Exploration fonctionnelle du foie avant et après le traitement — Avant : Bilirubinémie	Urobilinurie	Coefficient ammoniacal	Glycosurie	Rose Bengale	Après : Bilirubinémie	Urobilinurie	Coefficient ammoniacal
S. N..	At.	+	—	perc.	—	+	—	r.—			+		r.—
C. V..	At.	+	—	4	—	+	+	r.—+	+	—	+	—+	+
U. V..	At.	+	—	perc.	—	+	+++	++	+	—	+	+	+
D. A..	At.	+	+	1	—	+	+++++	++++	++	—	+—	++	++
S. Z...	At.	++	—	1	—	++	+++	r.—+	+	—	+	+	+r.—
E. C..	At.	+	—	palp.	—	+	+++	+——	++				parti
O. A..	At.	+	—	»	—	++	+	—++	+	—	+	+	—++
O. M..	At.	+	—	»	—	+	+	r.——	+	—	+	—	——
S. E..	At.	+	—	»	—	+	+	—++	+	—	—+	+	+++
T. Gh.	Pl.At	+	—	»	—	+	+++	+++	—		+	+	++
B. St .	Pl.Q.	—	—	perc.	—	+	+++	+r.	++		+	+	—
P. Vl..	Pl.At.	—	—	»	—	+	+	++++	+		—	++	—+—
P. I...	Q. At.	—	—	2	—	++	+++	+++	+		++	+	
S. I...	Q. At.	—	—	3	—	++	+++	+++	+		++	+	—+
N. A..	At.	—	—	1	—	+—	——	—	—	—	—	—	—
D. T..	Pl.At.	—	—	perc.	—	+	+++	—+			+	+	
D. I..	Pl.	—	—	palp.	—	—	—	—+	—				parti
L. Gh.	At.	—	—	perc.	—	++	+	++					parti
A. E..	At.	+	+	palp.	—	+	+	+—	—				parti
D. D..	Pl.	—	—	perc.	—	+	+	+—	—		+—	++	+—

Légendes. — Q. : Quinine.
At. : Atébrine.
Pl. : Plasmoquine.
Pl. Q. : » + quinine
Pl. At. : » + atébrin

Exploration fonctionnelle du rein avant et après le traitement															Rés. alcal.	
Avant								Après								
Albuminurie	Acide urique	Créatinine	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	Albuminurie	Acide urique	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	I. Rés. alcal.	II. Rés. alcal.
—	—	+	+	— f.	+	—		—	—	+	—	—	—	—
—	—	+	+	+ +	+	—		—	—	+ +	—	—	+ +	—
+						+							—	—
+	—	+	—	— f.	+	—	—	—	—	+ +	—	—	+	—
+			—	+		+				+	—	—	—	+
+	—	+				+			parti				+	p.
+				+		+	+		—		—	—	+ +	—
+		+	-	+ +	+ +	+	—	—	—	—	+	—	+ +	—
+	—		+	+ +	+	+	—	—	—	—	—	—	+ +	+
+		+		— f.	+	+								
+	—	+	—			+	—	—	—	+	+ +	+	—	—
+	—	—	—			+							+	+
+	+	+	—			—	—	—	—	—	—	—	+ +	+
+	—	—	—			+				—				
+	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+ +
—	—	—	—	—	+	—			parti				—	p.
—	—	—	—	—		—			parti				+	p.
—	—	+	—		+	—			parti				+	p.
+	-		—			+	—	—	—	—	—	—	+	+

At. Q. : Atébrine + quinine.
r. : rénal.
f. : fièvre.
' : nycturie.
S. P. : Phénolsulfonphtaléine.

FIÈVRE QUARTE : 20 cas.

Noms	Médication	Pigmentation des téguments	Troubles G. I.	Grosseur de la rate	Foie	Exploration fonctionnelle du foie avant et après le traitement — Avant : Bilirubinémie	Avant : Urobilinurie	Avant : Coefficient ammoniacal	Avant : Glycosurie	Avant : Rose Bengale	Après : Bilirubinémie	Après : Urobilinurie	Après : Coefficient ammoniacal
P. N..	Q.	—	—	1½	—	+	+++	—++	+	—	+—	+	++—
I. N...	At.	+	—	1	—	+++	+++	—++	+	+	+	+	———
P. G..	At.	+	+	4½	—	+	+	—++	+	+	+—	+	—
B. N..	At.	+	—	3	—	+	+	—+—	—	—	+	+	———
C. M..	At.	+	—	3½	—	—	+	+—	—	+		—	——
I. M...	At.	+		3	—	+	+	—— r.			—		
O. I...	At.	+	—	1	—	+	—	——— r.	+	—	—	-	—
O. St..	At.	—	—	3	—	++	+	——— r.	+	—	+	+	——
B. M..	At. Pl.	-	+	2	—	+	+	— + +	+	—	—	—	—
A. Gr.	At. Pl	—	+	3	—	+	++	—	+		+	—	——
I. H...	Pl. Q		—	1½	—	+	+	+++	+	—	+	—	———
P. C..	Pl. Q.			perc.	—	+	+++	+——	+	-		+ -	+
I. P...	Pl At.		—	2	—	++	+	—r. ++	+	—	+	—	—
P. M..	Pl. At.	-	—	1½	—	+	++	—	+		++	+	r r
R. S..	Pl. At.	—	—	perc.	—	++	+++	———	+		++	—	———
M. I...	At. Q	—	—	3	—	+	+++	—+	—		+	+	—
S. H..	Pl. At.	—	—	1	—	+	+ —	—	—		—	+	+ -
R. A..	Pl. At.	+	—	3	—	+	+	——r. +	—	—	—	+	
L. G..	Pl. At.	+	+	perc.	—	++	+	++—		+	++	+	———
C. G..	At.	+	—	4	—	+	+				—	+	

Légendes. — Q. : Quinine.
At. : Atébrine.
Pl. : Plasmoquine.
Pl. Q. : » + quinine
Pl. At : » + atébrin

Exploration fonctionnelle du rein avant et après le traitement														Rés. alcal.	
Avant							Après								
Albuminurie	Acide urique	Créatinine	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	Albuminurie	Acide urique	Urée	Constante d'Ambard	P. S. P.	Conc. Cl. Na.	I. Rés. alcal.	II Rés alcal.
+	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	+	
r.	—	+	+	— f.	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	
—	+	-	+	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+	
—	—	—	—	+ ,	—	—	—	—	—	+ ,	+	—	+	
—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	+	—	— f.	—	—	—	—	—	+	+	—	—	
—	—	+	—	— ,	+	+	+	—	—	—	—	—	—	
+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	
—	—	+	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	
+	—	+	—	— f.	—	+	—	—	—	+	—	—	+	
—	—	—	—	+ —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

At. Q. : Atébrine + quinine.
r. : rénal.
f. : fièvre.
' : nycturie.
P. S. P. : Phénolsulfonphtaléine.

On peut facilement constater que, dans la fièvre quarte aussi bien que dans la tierce bénigne et la tierce maligne, les signes d'insuffisance hépatique sont évidents avant le traitement et sont atténués dès la convalescence, à la fin du traitement. La présence de la bilirubinémie et de l'urobilinurie a été constatée dans tous les cas (sans aucune exception). La glycosurie alimentaire a été mise en évidence dans un grand nombre de cas.

L'épreuve du rose Bengale n'est positive que dans certains cas, mais la négativité de l'épreuve n'exclut pas l'existence d'une insuffisance hépatique. On n'ignore pas que l'épreuve de rose Bengale, tout en étant une méthode excellente, est parfois négative, même dans des cas d'insuffisance hépatique typique [20, 21, 22].

Les épreuves de surmenage hépatique sont généralement positives; on peut encore remarquer que l'augmentation du coefficient ammoniacal est parallèle au taux de la bilirubinémie, de l'urobilinurie et de la glycosurie.

Grâce au traitement, le coefficient diminue nettement, souvent même il devient normal.

Il n'est pas inutile de faire observer que, dans certains cas où la bilirubinémie et l'urobilinurie sont intenses, le coefficient ammoniacal n'est pas aussi élevé que l'on s'y attendait. Ces cas spéciaux indiquent que l'ammoniogénèse est troublée.

Dans les trois groupes, on peut trouver des cas où les résultats relèvent une insuffisance fonctionnelle plus accentuée, et d'autres cas où le foie semble plus légèrement atteint. Cependant, on découvre généralement plus de cas d'insuffisance hépatique légère dans la tierce bénigne, tandis que la tierce maligne et la fièvre quarte accusent un pourcentage plus élevé d'insuffisance hépatique plus prononcée ; on peut s'en rendre compte par le schéma suivant :

	Cas étudiés	Signes d'insuffisance hépatique prononcée	Signes d'insuffisance hépatique moyenne	Insuffisance petite
Tierce bénigne.....	20	2 cas	10 cas	8 cas
» maligne.....	20	8 »	9 »	3 »
Fièvre quarte.....	20	3 »	13 »	4 »

Il ressort sans conteste que c'est dans la tierce maligne que l'on rencontre le pourcentage le plus élevé d'insuffisance hépatique prononcée : 40 % ; dans la tierce bénigne, on constate le plus grand pourcentage d'insuffisance faible : 40 % ; enfin, dans

la fièvre quarte, on relève le plus fort pourcentage d'insuffisance moyenne : 67 %.

(Il est indispensable d'attirer l'attention sur le fait que nous n'avons pas pris en considération les coefficients ammoniacaux, lorsque ceux-ci étaient diminués à cause de l'insuffisance rénale.)

Acidose. — En ce qui regarde l'acidose, nous avons dressé un schéma d'après la durée de l'acidose :

	Cas étudiés	Acidose			*p*H normal
		persistante	passagère		
			avant	après	
Tierce bénigne....	20	1 cas	4 cas	2 cas	13 cas
» maligne....	20	8 »	6 »	1 »	5 »
Fièvre quarte.....	20	5 »	5 »	» »	10 »

Il s'ensuit qu'en général l'acidose n'existe qu'incidemment dans la tierce bénigne. Le seul cas où elle se montra persistante fut le cas d'une petite malade de sept ans, dont l'état général était si précaire (anémie : 2.000.000) qu'on n'a pas même pu effectuer les différents dosages lors de son entrée à l'hôpital. Les cas comportant une acidose passagère sont également des cas peu fréquents dans la tierce bénigne; d'autre part, ils sont associés à une perturbation fonctionnelle hépatique plus accentuée.

Par contre, dans la tierce maligne, nous avons trouvé le plus fort pourcentage d'acidose persistante et d'acidose passagère.

Les mêmes observations peuvent être faites lorsqu'il s'agit de la fièvre quarte. Dans les cas (4 cas) où la réserve est moindre après le traitement, nous nous trouvons en présence d'une insuffisance rénale.

On peut ajouter qu'en dehors de la diminution de la réserve alcaline, on observe d'habitude un abaissement du *p*H urinaire, lequel atteint fréquemment la limite inférieure, ce qui est souvent dû à un manque d'ammoniogénèse.

Il a encore été possible de mettre l'acidose en évidence dans une série de 9 cas, par l'augmentation du rapport Cl globulaire/Cl plasmatique.

Malgré la tendance visible du chlore de passer dans les globules et dans les tissus pour lutter contre l'acidose, nous n'avons que très rarement trouvé le chlore plasmatique au-dessous du taux normal.

Quant à une véritable chloropénie, avec diminution du chlore, tant plasmatique que globulaire, — nous n'avons pas encore eu

l'occasion d'en rencontrer. Cela pourrait expliquer, jusqu'à un certain point, la raison pour laquelle nous n'avons pas eu de grandes azotémies. S. Manca en a trouvé dans la fièvre maligne, il les classifie comme « azotémies par manque de sel », survenant peut-être après une période de troubles gastro-intestinaux avec vomissements répétés, ou encore après un régime déchloruré.

Exploration fonctionnelle du rein. Technique. — Pour étudier la fonction rénale, nous avons déterminé l'azotémie et avons calculé en même temps le débit uréique et la constante d'Ambard. D'autre part, nous avons déterminé l'élimination de la phénosulfonphtaléine (P. S. P.), ainsi que le pouvoir de concentration vis-à-vis du chlorure de sodium, trois heures après en avoir fait ingérer 4 grammes [23].

Nous avons aussi dosé simultanément les phosphates, la créatinine et l'acide urique qui, pour certains auteurs, dépisterait parfois une insuffisance rénale, mieux que ne le ferait la rétention d'urée. Pour d'autres auteurs, néanmoins [24], l'augmentation de l'acide urique et de la créatinine ne serait pas due à une perturbation rénale, mais à un trouble hépatique.

Comme dans l'étude que nous poursuivions, ces déterminations nous intéressaient; en tout cas, nous en donnons les résultats obtenus dans les tableaux résumatifs ci-joints.

La créatinine n'a été trouvée que très peu au-dessus du taux normal et, en général, dans le cas ou d'autres épreuves étaient, elles aussi, positives.

L'acide urique n'accusait d'augmentation pendant la crise que dans certains cas. Après traitement, dans tous les cas, l'acide urique est normal et même — ce qui est intéressant à noter — un certain nombre de cas offraient un abaissement net.

	Cas étudiés	Constante d'Ambard			
		0,14	0,1 (près)	passagèrement anormale	normale
Tierce bénigne....	20	—	4 cas	—	16 cas
» maligne....	20	3 cas	7 »	—	10 »
Fièvre quarte.....	20	—	9 »	3 cas	8 »

L'exploration fonctionnelle des reins nous montre que, dans les cas étudiés par nous, de grandes insuffisances rénales ont été rarement constatées. En ce qui concerne l'azotémie, nous n'avons

que rarement obtenu des chiffres légèrement supérieurs à 0,50; trois fois dans la tierce maligne (0,54, 0,54, 0,68) et une fois dans la fièvre quarte (0,57).

Même en calculant le débit uréique et la constante d'Ambard avant et après traitement, nous ne constatons la présence que d'une insuffisance rénale très peu accentuée. A peine avons-nous rencontré 4 cas sur 20 dans la tierce bénigne, où la constante est un peu élevée. L'un de ces cas était un œdémateux qui présentait à la fois une très défectueuse élimination de la P. S. P. et une légère hématurie.

Dans la tierce maligne et dans la fièvre quarte, la moitié des cas à peu près accuse une mauvaise constante, laquelle est souvent associée à d'autres signes d'insuffisances rénales (P. S. P. créatinine-réaction xantoprotéique).

Il n'est pas superflu de faire observer que, lorsque la constante est déterminée dès le début, en plein accès de fièvre, elle est normale dans certains cas, bien qu'il existe d'autres signes d'insuffisance. Cela confirme le fait que, pendant la fièvre, nous avons une perméabilité rénale augmentée, — en ce qui concerne l'élimination de l'urée, — due vraisemblablement à une accélération fébrile de la circulation, hypothèse admise par Achard et Etienne.

Nous ajouterons que, fréquemment, la constante paraît normale à cause d'une nycturie qui force le calcul de la « constante » à fournir un résultat qui n'est pas réel. C'est pour cette raison que nous avons indiqué ces cas dans notre tableau.

L'épreuve de la concentration du Cl Na nous confirme le fait signalé par Achard; lorsqu'il s'agit des maladies cycliques, l'état fébrile, il y a rétention de chlorure de Na; même en administrant une certaine quantité de Cl Na, on ne réussit pas à élever le pourcentage de cette substance dans l'urine [25]. Cela a lieu même dans les cas où il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale. Dans la plupart des cas, lors de la convalescence, le pouvoir de concentration, pour le chlorure de sodium, devient normal. Dans certains cas, il s'opère une véritable décharge critique, aussi bien pour le chlorure de sodium que pour les phosphates.

Albumine. — Quant à l'albumine, — comme Melnotte [10] le fait également remarquer, — elle est minime et passagère dans le plus grand nombre des cas. D'après certains auteurs, elle est plutôt considérée comme ayant une origine hépatique. Il y a pourtant — comme nous l'avons indiqué plus haut [14] — des

cas où l'on a pu mettre en évidence des néphroses et des néphrites avec d'abondantes éliminations d'albumine, disparaissant à la suite du traitement par la quinine. Nous aussi, nous avons signalé un cas typique de cette forme.

Traitement a l'atébrine et pigmentation de la peau. — En ce qui concerne la pigmentation des téguments chez les malades traités par l'atébrine [26, 27, 28 et 29], il est incontestable qu'elle n'a rien à voir avec l'ictère, étant donné que, dans la plupart des cas, la coloration jaune de la peau ne survient pas lorsque la bilirubinémie se trouve à son maximum d'intensité; mais seulement après quelques jours de traitement, elle est provoquée par l'atébrine et persiste quelquefois très longtemps, lorsque la bilirubinémie est devenue très faible.

Dans deux cas, entre autres, où la pigmentation persistait, nous avons pu mettre en évidence l'élimination de l'atébrine dans l'urine, 17-30 jours après le traitement.

Cette coloration, n'offrant pas la même intensité dans tous les cas, doit vraisemblablement dépendre d'un facteur individuel et de la gravité que présente la forme clinique. Nous ajouterons qu'en général, elle semble atteindre son maximum dans les cas où l'état fonctionnel du foie et du rein est le plus mauvais.

Epreuve au salicylate de soude. — L'intensité de la coloration de la peau paraît dépendre directement de la fonction antitoxique et fixatrice du foie, fonction que nous n'avons déterminée que dans un nombre restreint de cas, par l'épreuve du salicylate de soude [31] qui donne une réaction très intense dans les cas où l'atébrine avait intensivement coloré le tégument.

CONCLUSIONS

Il ressort de ces recherches les faits suivants :

1. Un degré à insuffisance hépatique transitoire existe dans tous les cas. Cette insuffisance est plus accentuée dans la tierce maligne et dans la fièvre quarte.

2. L'acidose est constatée dans un grand nombre de cas et suit l'insuffisance hépatique, s'améliorant souvent en même temps qu'elle à la suite du traitement.

3. Nous n'avons pas trouvé de forte azotémie; nous n'avons

pas rencontré non plus de chloropénie véritable parmi les 60 cas étudiés.

4. En général, nous n'avons pas trouvé une réelle insuffisance rénale (inexistante dans la tierce bénigne). Cette insuffisance est moyenne dans la tierce maligne et dans la fièvre quarte.

5. La coloration jaune de la peau, pendant et après le traitement par l'atébrine, est due à la matière colorante (acridine) et non pas à la bilirubinémie; elle paraît cependant dépendre le plus fréquemment de l'état fonctionnel du foie et du rein.

6. Lorsqu'un malade traité par l'atébrine présente, dès le début, une coloration intense des téguments, il faut surveiller attentivement le fonctionnement de ses reins et du foie.

Nous croyons donc que le traitement par l'atébrine pure ou associée à la quinine ou au quinoplasmine doit être appliqué sous la surveillance médicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brulé et Garban : *Foie et Pancréas.* Maloine, 1927.
2. Galdi (Francesco) : *Riv. Med. Ig.*, 35, n° 42, 988, 1923.
3. Id. : *Ann. Fac. Med. Peruggia*, 31, 135, 1931.
4. Tamolet : *Congrès du Paludisme*, 1930.
5. Toscano : *Riv. Malariol.*, 9, 734, 1930.
6. Ross : *Brit. Journ, of Path.*, Bd. 8, n° 8, 442, 1927.
8. Benhamou, Gille, Assan et Munaret : *Congrès du Paludisme*, 1930.
9. Toscano : *Riv. Malariol.*, 10, 1833, 1931.
10. Manca (S.) : *Riv. Malariol.*, 12, 848, 1933.
11. Melnotte : *Bull. Soc. Path. Paris*, 23, 958, 1930.
12. Benhamou : *Congrès du Paludisme*, 1930.
13. Ruge, Henrich, Lahfeld, Knabe, Eisenberg et Kunert : *Arch. Schiffs u. Trepen. Hyg.*, 33, 567, 1929.
14. Rodolf, Engel et Surger : *Congrès du Paludisme*, 1930.
15. Surbeck : *Trans. roy. Soc. Trop. Med. Lond.*, 25, 201, 1931.
16. Id. : *Schweitz med. Wch.*, II, 664, 1932.
17. Ceccarelli : *Riv. Malariol.*, 13, 81, 1934.
18. Fiessinger, Olivier, Herbain : *Diagnostic biologique.* Maloine, 1929.
19. Corbia : *Riv. Malariol.*, 10, 743, 1931.
20. Ricci : *Arch. Farmacol. sper.*, 41, 1931.
21. Halita : *Clujul Medical*, 1933.
22. Chiray : *Les fonctions hépato-biliaires.*
23. Wesselew : *The Lancet*, II, 594, 1926.
24. Ambard : *Physiologie des reins.* Masson, 1931.
25. Achard : *Crises dans les maladies cycliques.* Masson, 1932.
26. Muhlens : *Munich. Med. Woch.*, I, 537, 1932.
27. Green (Richard) : *Riv. Malariol.*, II, 336, 1932.
28. Hoops (Malacca) : *Brit. med. J.*, n° 3779, 993, 1933.
29. Kikut (Walter) : *Riv. Malariol.*, II, 157, 1932.
30. Ballif et Gherscovici : *Revista Medico-Chirur. Iasi*, 1933.
31. Mounier : *Parvi-analyse clinique.* Maloine, 1931.
32. Strat (Const.) : *Revista Medico-Chirurg.*, 1934.

TABLE DES MATIÈRES

(TOME VII. - 1934)

M. le professeur J. Cantacuzène (1 portrait hors texte) 5

Une nouvelle espèce du genre *Paranthostomella* et considérations systématiques sur les *Sphæriales pseudostromates*, par le professeur Tr. Savulesco 7

Recherches relatives aux mécanismes sécrétoires dans les cellules. Etude comparative des cellules glandulaires du canal déférent chez quelques isopodes, par V. Gh. Radu 33

Les colibacilles isolés au cours des pyélo-néphrites gravidiques, par G. Calalb et V.-T. Ionesco 69

Contribution à l'étude de la composition chimique de la cellule bactérienne. Substances azotées et phosphorées « acido-solubles » (techniques et premiers résultats), par André Boivin et Lydia Mesrobeanu 95

Rapport sur un voyage d'étude effectué à travers la Roumanie pendant les mois d'août et de septembre 1933. Races d'*A. maculipennis* en Roumanie, par Martini et Zotta 135

Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse (premier mémoire). Etude comparative des différentes méthodes d'hémoculture, par M. Nasta, M. Blechmann et C. Bacanu 211

Sur les lésions produites par les microbes associés au goudron et à d'autres irritants chimiques, par G. Magheru, E.-C. Craciun et Al. Ursu 235

Contribution à l'étude des troubles métaboliques dans la Pellagre. Exploration fonctionnelle du foie et du rein, par A. Slatineanu, J. Balteanu, M. Sibi, J. Nitzulescu, M. Francke, L. Cantacuzino, Z. Paraschivescu, E. Veit et D. Lupu 365

Recherches hormonales. Gigantisme. Nanisme hypophysaire, par M. Trancu-Rainer et O. Vladutiu 393

Etudes histo-pathologiques dans la poliomyélite humaine et expérimentale du singe, par Alexandre Tupa 437

Efficacité comparée du Totaquina dans le paludisme, par G. Parvulescu, N. Constantinesco et V. Boeriu 523

Exploration fonctionnelle du foie et du rein dans le paludisme avant et après traitement à l'atébrine pure ou combinée avec plasmoquine ou quinine, par A. Slatineanu, M. Sibi, M. Francke, E. Veit, E. Lupu et Z. Paraschivescu 539

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

Bacanu (C.)	(Voir Nasta [M.].)	
Balteanu (J.)	(Voir Slatineanu [A.].)	
Blechmann (M.)	(Voir Nasta [M.].)	
Boeriu (V.)	(Voir Parvulescu [G.]).	
Boivin (A.) et Mesrobeanu (L.).	Contribution à l'étude de la composition chimique de la cellule bactérienne. Substances azotées et phosphorées « acido-solubles » (techniques et premiers résultats)	95
Calalb (G.) et Ionesco (V.-T.)..	Les colibacilles isolés au cours des pyélonéphrites gravidiques.....	69
Cantacuzène (J.)	Nécrologie du professeur.....	5
Cantacuzino (L.)	(Voir Slatineanu [A.].)	
Constantinesco (N.)	(Voir Parvulescu [G.]).	
Craciun (E.-C.)	(Voir Magheru [G.].)	
Francke (M.)	(Voir Slatineanu [A.], pp. 365 et 529.)	
Ionesco (V.-T.)	(Voir Calalb [G.].)	
Lupu (D.)	(Voir Slatineanu [A.], pp. 365 et 529.)	
Magheru (G.), Craciun (E.-C.) et Ursu (A).....	Sur les lésions produites par les microbes associés au goudron et à d'autres irritants chimiques..	235
Martini et Zotta.....	Rapport sur un voyage d'étude effectué à travers la Roumanie pendant les mois d'août et de septembre 1933. Races d'*A. maculipennis* en Roumanie.....	135
Mesrobeanu (L.)	(Voir Boivin [A.].)	
Nasta (M.), Blechmann (M.) et Bacanu (C.)	Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse (premier mémoire). Etude comparative des différentes méthodes d'hémoculture	211
Nitzulescu (J.)	(Voir Slatineanu [A.].)	
Paraschivescu (Z.)	(Voir Slatineanu [A.], pp. 365 et 529.)	
Parvulescu (G.), Constantinesco (N.) et Boeriu (V.)....	Efficacité comparée du Totaquina dans le paludisme humain.....	523
Radu (V.-Gh.)	Recherches relatives aux mécanismes sécrétoires dans les cellules. Etude comparative des cellules glandulaires du canal déférent chez quelques isopodes...	33

Savulescu (Tr.)	Une nouvelle espèce du genre *Paranthostomella* et considérations systématiques sur les *Sphæriales pseudostromatæ*	7
Sibi (M.)	(Voir Slatineanu [A.], pp. 365 et 529.)	
Slatineanu (A.), Balteanu (J.), Sibi (M.), Nitzulescu (J.), Francke (M.), Cantacuzino (L.), Paraschivescu (Z.), Veit (E.) et Lupu (D.)	Contribution à l'étude des troubles métaboliques dans la Pellagre. Exploration fonctionnelle du foie et du rein	365
Slatineanu (A.), Sibi (M.), Francke (M.), Veit (E.), Lupu (E.) et Paraschivescu (Z.)	Exploration fonctionnelle du foie et du rein dans le paludisme avant et après traitement à l'atébrine pure ou combinée avec plasmoquine ou quinine	529
Trancu-Rainer (M.) et Vladutiu (O.)	Recherches hormonales. Gigantisme. Nanisme hypophysaire	393
Tupa (A.)	Etudes histo-pathologiques dans la poliomyélite humaine et expérimentale du singe	437
Ursu (A.)	(Voir Magheru [G.].)	
Veit (E.)	(Voir Slatineanu [A.], pp. 365 et 529.)	
Vladutiu (O.)	(Voir Trancu-Rainer [M.].)	
Zotta (G.)	(Voir Martini.)	

Le Gérant : J. Caroujat.

NIORT. — IMP. TH. MARTIN.

EXD.

ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

Fondées par J. CANTACUZÈNE

Dirigées par

C. IONESCO-MIHAIESTI

Professeur à la Faculté de Médecine de Bucarest

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY —
Ex. 452

Tome VII. — N° 1

Mars 1934

MASSON & Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Publication périodique trimestrielle

SOMMAIRE DU N° 1

Mars 1934

NÉCROLOGIE

M. le Professeur J. Cantacuzène (1 portrait hors-texte)..... 5

MÉMOIRES ORIGINAUX

Professeur Tr. SĂVULESCU. — *Une nouvelle espèce du genre* Paranthostomella *et considérations systématiques sur les* Sphæriales pseudostromatæ 7

V. Gh. RADU. — *Recherches relatives aux mécanismes sécrétoires dans les cellules. Etude comparative des cellules glandulaires du canal déférent chez quelques isopodes*..... 33

G. CALALB et V.-T. IONESCU. — *Les colibacilles isolés au cours des pyélo-néphrites gravidiques*..... 69

André BOIVIN et Lydia MESROBEANU. — *Contribution à l'étude de la composition chimique de la cellule bactérienne. Substances azotées et phosphorées « acido-solubles » (Techniques et premiers résultats)* 95

Ed A.

ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

Fondées par J. CANTACUZÈNE

Dirigées par

C. IONESCO-MIHAIESTI

Professeur à la Faculté de Médecine de Bucarest

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY —
20 FEB 1936
BERNE
SEPARATE
Ea. 402

Tome VII. — N° 2

Juin 1934

MASSON & Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Publication périodique trimestrielle

SOMMAIRE DU N° 2

Juin 1934

MÉMOIRES ORIGINAUX

MARTINI et ZOTTA. — *Rapport sur un voyage d'étude effectué à travers la Roumanie pendant les mois d'août et de septembre 1933. Races d'*A. maculipennis *en Roumanie* 135

M. NASTA, M. BLECHMANN et C. BACANU. — *Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse (Premier mémoire). Etude comparative des différentes méthodes d'hémoculture* 211

EXP.

ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

Fondées par J. CANTACUZÈNE

Dirigées par

C. IONESCO-MIHAIESTI, A. CIUCA et M. CIUCA

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY —
2 0 FEB 1936
Ex. 462

Tome VII. — N° 3
Septembre 1934

MASSON & Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Publication périodique trimestrielle

SOMMAIRE DU N° 3

Septembre 1934

MÉMOIRES ORIGINAUX

G. MAGHERU, E.-C. CRACIUN et Al. URSU. — *Sur les lésions produites par les microbes associés au goudron et à d'autres irritants chimiques. (I. Lésions de début.)* 235

A. SLATINEANU et J. BALTEANU et leurs collaborateurs : M. SIBI, J. NITZULESCU, M. FRANCHE L. CANTACUZINO, Z. PARASCHIVESCU, E. VEIT, D. LUPU. — *Contribution à l'étude des troubles métaboliques dans la pellagre. Exploration fonctionnelle du foie et du rein* 365

M. TRANCU-RAINER et O. VLĂDUTIU. — *Recherches hormonales. Gigantisme. Nanisme hypophysaire* 393

ARCHIVES ROUMAINES

DE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

ET DE

MICROBIOLOGIE

Fondées par J. CANTACUZÈNE

Dirigées par

C. IONESCO-MIHAIESTI, A. CIUCA et M. CIUCA

IMP. INST. ENT.
20 FEB 1936
Ex. 452

Tome VII. — N° 4
Décembre 1934

MASSON & Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Publication périodique trimestrielle

SOMMAIRE DU N° 4

Décembre 1934.

MÉMOIRES ORIGINAUX

Alexandre TUPA. — *Etudes histo-pathologiques dans la poliomyélite humaine et expérimentale du singe* 437

Gen. PARVULESCU, N. CONSTANTINESCO et V. BOERIU. — *Efficacité comparée du Totaquina dans le paludisme humain (infection naturelle)* 523

A. SLATINEANU et M. SIBI (avec collaboration de M. FRANCKE, E. VEIT, E. LUPU et Z. PARASCHIVESCU). — *Exploration fonctionnelle du foie et du rein dans le paludisme, avant et après traitement à l'atébrine pure ou combinée avec plasmoquine ou quinine* 529

TABLES DU TOME VII